



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANSER HASTALARINDA D VİTAMİNİ, KALSİYUM VE FOSFOR
DÜZEYLERİ İLE D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nesli GÜLEKEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK

“Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
T.F.11.19 nolu proje ile desteklenmiştir.”

Gaziantep

2012



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KANSER HASTALARINDA D VİTAMİNİ, KALSİYUM VE FOSFOR
DÜZEYLERİ İLE D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nesli GÜLEKEN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK

“Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
T.F.11.19 nolu proje ile desteklenmiştir.”

Gaziantep

2012

EK: 3

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

05. 07. 2012

Nesli GÜLEKEN

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

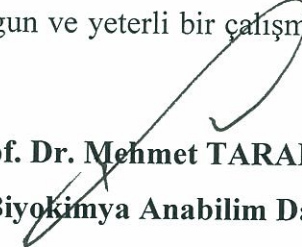
**KANSER HASTALARINDA D VİTAMİNİ, KALSİYUM VE FOSFOR
DÜZEYLERİ İLE D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Nesli GÜLEKEN

Tez Savunma Tarihi: 5 TEMMUZ 2012
Sağlık Bilimleri Enstitü Onayı


Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu çalışmanın bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.


Yrd. Doç. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU
Yrd. Doç. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK
Yrd. Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU

İmza



Önsöz

Çalışmamızda, kalsiyum ile fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonunda etkin rol oynayan, immün sistemi üzerinde immunomodülatör, sinir sistemi üzerinde nörotransmitter özelliği olan, aynı zamanda hormon olduğu için endokrin metabolizmasını düzenleyen, endojen olarak üretildiği gibi dışarıdan hazır alınan, lipofilik bir vitamin olan D vitamininin, akciğer, meme, kolon, pankreas kanserleri üzerinde antikarsinogenik etkisi ve VDR'nin genomik etkisi ile bu kanser çeşitlerinin, gen polimorfizmini incelemek amaçlanmıştır.

Bu çalışmada akciğer, meme, kolon ve pankreas kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılmış ve kanserli hastaların kalsiyum, fosfor, D vitamini düzeyleri ve VDR gen polimorfizimleri (FOK I, BSM I) arasındaki farklılıkları belirlemek amaçlanmıştır.

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından T.F.11.19 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Gaziantep Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı'na eğitimim süresince yaptığım çalışmalarda bana her daim desteklerini esirgemeyen sayın hocam Yrd. Doç. Dr. HÜLYA KANBUR ÇİÇEK'e

Biyokimya anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU ve diğer hocalarım Prof. Dr. Ayşe Binnur ERBAĞCI, Doç. Dr. Seyithan TAYSI, Doç. Dr. Şefika Nur AKSOY ve Doç. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENCI 'ye,

Bu projede örneklerin çalışılması sırasında bana yol gösteren Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı hocalarından Yrd. Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU'ya,

Bu çalışmamda bana desteklerinden dolayı Uzm. Kimyager Zeliha MERCAN, Biyokimya anabilim dalı doktora öğrencisi Müslüm AKAN'a, Biyolog Zekiye Özlem KARS ve Fatma KARAYILAN'a,

Tüm hayatım boyunca sevgisi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her an yanımda olan babam, annem ve kardeşime yürekten sevgi ve saygılarımı sunarım.

NESLİ GÜLEKEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Amaç ve Kapsam	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. D Vitamini.....	3
2.1.1. D Vitamininin tanımı	3
2.1.2. D vitamininin genel özellikleri.....	3
2.1.3. D Vitamini oluşumuna etki eden faktörler.....	4
2.1.3.1. Yaşanılan bölgenin enlemi.....	4
2.1.3.2. Yaşanılan bölgeye gelen güneş ışığı açısı (Zenith Açısı)	5
2.1.3.3. Güneşlenme saati ve süresi	5
2.1.3.4. Deri pigmenti (Melanin)	5
2.1.3.5. Cilde sürülen güneş koruyucu kremlerin etkisi	5
2.1.3.6. Beden kitle indeksi	6

2.1.4. D vitamini oluşumu	6
2.1.4.1. Kolekalsiferol	6
2.1.4.2. Ergokalsiferol	7
2.1.5. D vitamininin oluşum mekanizması	7
2.1.6. Kandaki D vitamini miktarı	8
2.1.7. D vitamininin hormonal kontrolü	10
2.1.7.1. D vitamini ve parathormon	11
2.1.7.2. D vitamini ve insulin	12
2.1.8. D vitamininin biyokimyasal yapısı	12
2.1.9. D vitamininin etki mekanizması	13
2.1.9.1. D vitamininin genomik etki mekanizması.....	14
2.1.9.2. D vitamininin non-genomik Etki mekanizması	15
2.1.10. D vitamininin sistem ve olaylarla ilişkisi	16
2.1.10.1. Bağışıklık sistemi üzerine etkisi	16
2.1.10.2. Kas-İskelet sistemi üzerine etkisi	17
2.1.10.3. Sinir sistemi üzerine etkisi	18
2.1.10.4. Solunum sistemi üzerine etkisi.....	19
2.1.10.5. Dolaşım sistemi üzerine etkisi.....	19
2.1.10.6. Üreme sistemi üzerine etkisi	20
2.1.10.7. Enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkisi.....	20
2.1.10.8. Diabet üzerindeki etkisi	21
2.1.10.9. Ciltteki etkisi	21
2.1.10.10. Transplantasyon üzerindeki etkisi.....	21
2.1.11. Vücuttaki D vitamini miktarı.....	21

2.1.12. D vitamini gereksinimleri.....	23
2.2. Polimorfizm	25
2.3. Kanser.....	27
2.3.1. Meme kanseri.....	31
2.3.2. Kolon kanseri.....	33
2.3.3. Pankreas kanseri.....	37
2.3.4. Akciğer kanseri.....	38
2.4. Kalsiyum.....	39
2.5. Fosfor	42
3. MATERYAL VE METOD	44
3.1. Gereç ve Yöntemler.....	44
3.1.1. Araştırmanın tipi	44
3.1.2. Araştırmanın seyri.....	44
3.1.3. Araştırmanın kriterleri	44
3.1.4. Kanların alınması ve saklanması.....	45
3.1.5. Çalışma tasarımı.....	45
3.1.5.1. DNA Eldesi	46
3.1.5.2. Real Time PCR ile polimorfizmlerin tespiti.....	46
3.1.5.2.1. BSM I	46
3.1.5.2.2. FOK 1 Pre-amplifikasyonu	47
3.1.5.3. Real Time PCR	47
3.1.5.3.1. BSM I	47
3.1.5.3.2. FOK I	48

3.1.54. Analiz	49
3.1.6. D vitamini çalışma prensibi.....	50
3.1.7. Kalsiyum testi çalışma prensibi.....	51
3.1.8. Fosfor testi çalışma prensibi	51
3.1.9. Etik kurul izni.....	52
3.1.10. İstatistiksel analiz	52
4. BULGULAR	53
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	70
6. KAYNAKLAR	77
7.ÖZGEÇMİŞ	87

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ANP : Atriyal natriüretik peptid

BSM : rs2228570

CA : Karsinom

cAMP : Siklik AMP

CYP24 : 24-hidroksilaz

CYP27B1 : 25-hidroksivitamin D-1 α hidroksilaz enzimi geni

DBP : D vitamini bağlayıcı protein

DNA : Deoksiribo nükleik asit

dH₂O : Distile su

EDTA : Etilen daimin tetra asetik asit

FGF 23 : Fibroblast growth faktör 23

FOK 1: rs1544410

IFN gamma: İnterferon gamma

IL-2: İnterlökin 2

IL-3: İnterlökin 3

IL-10: İnterlökin 10

IU: Uluslar arası birim

NaCl: Sodyum klorür

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

MAP: Mitojen aktive protein kinaz

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PTH: Paratiroid hormon

SD: Standart sapma

SNP: Tekli nükleotid değişimi

SPSS: Statistical package for social sciences

TFN α : Tümör nekroz faktör α

Th1: T helper 1

Th2: T hepler 2

Tip I DM: Tip I diabetes mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 diabetes mellitus

TLR: Toll like reseptör

25(OH)D₂: Ergokalsiferol

25(OH)D₃: Kolekalsiferol

25(OH)D: 25 Hidroksi D vitamini, Kalsidiol

1,25(OH)₂D: 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1 Mevsimsel serum 25(OHD) seviyeleri.....	4
Şekil-2 D vitamini oluşumu ve etki mekanizması.....	8
Şekil-3 $C_{27}H_{44}O_3$, kolekalsiferol.....	12
Şekil-4 $C_{28}H_{44}O_3$ ergokalsiferol.....	13
Şekil-5 D vitamini oluşumu ve transkripsiyona etkisi.....	15
Şekil-6 Raşitizm.....	18
Şekil-7 D vitamini oluşumu ve etkileri.....	23
Şekil-8 VDR üzerinde gen polimorfizmleri.....	26
Şekil-9 Normal kalsiyum mekanizması.....	42
Şekil-10 Normal fosfor mekanizması.....	43
Şekil-11 Örneklerin BSM I (rs2228570T>C) bölgesine ait SNP sonuçları.....	49
Şekil- 12 Örneklerin FOK1(rs1544410G>A) bölgesine ait SNP sonuçları.....	50
Şekil-13 Akciğer kanseri ve kontrol grubu kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.....	54
Şekil-14 Akciğer kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	55
Şekil-15 Akciğer kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-AG-GG allelleri dağılımı.....	56
Şekil-16 Kolon kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	56
Şekil-17 Kolon kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-AG-GG allelleri dağılımı.....	57
Şekil-18 Meme kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	58

Şekil-19 Meme kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.....	59
Şekil-20 Pankreas kanseri ve kontrol grubu serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.....	59
Şekil-21 Pankreas kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	60
Şekil-22 Pankreas kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.....	61
Şekil-23 Meme kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.....	62
Şekil-24 Meme kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	63
Şekil-25 Meme kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.....	64
Şekil-26 Pankreas ve meme kanseri hasta yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	64
Şekil-27 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.....	65
Şekil-28 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	65
Şekil-29 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.....	66
Şekil-30 Kolon kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.....	67
Şekil-31 Kolon kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.....	68
Şekil-32 Kolon kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.....	69

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. D vitamini Metabolitlerinin Normal Değerleri.....	9
Tablo 2. Serum 25(OH)D değerinin yorumu.....	10
Tablo 3. D vitamini ve 1 α (OH)D ₃ hayvan kanserleri üzerindeki etkisi.....	29
Tablo 4. VDR BSM geni Real-Time PCR koşulları.....	48
Tablo 5. VDR FOK1 geni Real-Time PCR koşulları.....	49
Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri (D vitamini, kalsiyum, fosfor).....	53

ÖZET

KANSER HASTALARINDA D VİTAMİNİ, KALSİYUM VE FOSFOR DÜZEYLERİ İLE D VİTAMİNİ RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

GÜLEKEN, Nesli

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Bölümü

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK

Haziran 2012 87 sayfa

Kanser ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, sürekli yaygınlaşan, çağımızın korkulu rüyası olmuş bir hastalıktır. D vitamini ise, anti kanser ajanı olduğu düşünülen, kemik mineralizasyonunda önemli rol oynayan, immunomodülatör görevinin yanında, nörotransmitter özelliğine de sahip, hormon özelliği olan bir vitamindir. Bu tezin kapsamında, akciğer, kolon, meme ve pankreas kanserli hastalar ve kontrol grubunda VDR geni FOK I ve BSM polimorfizmleri ile serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri incelenmiştir.

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde tedavi görmekte olan 63 akciğer kanseri, 58 kolon kanseri, 55 meme kanseri ve 53 pankreas kanseri tanısı konmuş 229 hasta ile kendilerine ve birinci dereceden akrabalarına kanser teşhisi konulmamış 59 kontrol grubundan oluşmaktadır.

Kanserli hasta ve kontrol grubunda serum D vitamin seviyesi immunokemüliminesans yöntem ile kalsiyum ve fosfor düzeyleri ise spektrofotometrik yöntem ile analiz edilerek hasta ve kontrol grubu arasındaki non-genomik farkı incelenmiştir. Yine aynı çalışma grubu içerisinde DNA izolasyonu yapılmış olup akabinde PCR yöntemi ile VDR FOK I ve BSM geni polimorfizmlerine bakılarak kontrol grubu ile kanserli hasta grubu karşılaştırarak genomik etki incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, Polimorfizm, Kanser, Kalsiyum, Fosfor

ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF VITAMIN D, CALCIUM, PHOSPHORUS LEVELS AND VITAMIN D RECEPTOR POLYMORPHISM IN CANCER PATIENTS

GÜLEKEN, Nesli

Master Thesis, Medical Biochemistry Department

Supervisor : Asist. Prof. Dr. Hülya KANBUR ÇİÇEK

June 2012, 87 pages

Cancer is a serious disease, associated with morbidity and mortality, and constantly expanding. Vitamin D is thought to be anti-cancer agent, plays an important role in bone mineralization, immunomodulatory function in addition, it has the feature of neurotransmitters, hormones capable vitamin.

The scope of this thesis in patients of lung, colon, breast and pancreatic cancer, and control groups in the SEAL I VDR gene and BSM polymorphisms with serum vitamin D, calcium and phosphorus levels, were examined.

Our study consist of 229 patients diagnosis with cancer that 63 lung cancer, 58 colon cancer, 55 breast cancer and 58 pancreatic cancer being treated at Gaziantep University Oncology Hospital, and control group 59 patient choosen between cancer patient ' first-degree relatives are not diagnosis with cancer.

In the Cancer patients and the control groups, the serum level of vitamin D measured using immune*chemiluminesans* method, while the calcium and phosphorus levels using a spectrophotometric method, the non-genomic difference between patient and control groups were examined.

Again, in the same study group by PCR followed by DNA isolation is made of VDR gene polymorphisms FOK I and BSM looking at the cancer patient group were examined by comparing the genomic effects.

As a result of this study, Vitamin D, calcium and phosphorus and it's importance of the human body, In case of VDR SEAL I and BSM gene polymorphisms conditions that may occur is disclosed to continue this and similar studies suggest that a more comprehensive manner.

Key Words: Vitamin D, polymorphism, Cancer, Calcium, Phosphorus

1. GİRİŞ

1.1 Amaç ve Kapsam

Günümüzde giderek yaygınlaşan kanser, birçok araştırma grupları tarafından incelenmekte, önlenmesi için neler yapılması gerektiği dikkat çekmeye devam etmektedir. Latinceye yengeç anlamına gelen, "crab" sözcüğünden türeyen kanser, çevresel veya genetik faktörler, mutasyonlar nedeni ile hücre siklusu sırasında meydana gelen değişiklik sonrası, kontrolsüz hücre çoğalması sonrası olarak tanımlanmaktadır. Kanserlerin birçoğunun geçmişinde 10 - 20 yıllık bir dönemden bahsedilmektedir. Birçok çalışmada, kanserin evresi, genetiksel ve çevresel faktörler, sigara kullanımı, beslenme tarzı, fiziksel aktivite, cinsiyet, yaş unsurları önemli olup araştırmalara dahil edilmiştir. Sağ kalım oranları kanserin türüne, evresine, hastanın içinde bulunduğu psikolojik durumuna, tedavi ve çevresel faktörlere göre değişiklik göstermektedir.

Kanser, Amerika Birleşik Devletlerinde, kardiyovasküler hastalıklardan sonra meydana gelen ölüm nedenleri içinde 2. sırayı almakta olduğu ve 2007 yılında yapılan bir çalışmaya göre kanserin maliyetinin yaklaşık olarak 219 milyon dolara ulaştığı belirtilmiştir (1).

Akciğer kanseri, günümüzde en yaygın kanser çeşidi olup, hem gelişmiş hem gelişmekte olan ülkelerde, kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir. Tüm kanser çeşitlerinde, ölümler arasında birinci sırada bulunurken, günümüzde genel ölümler arasında 10. sırada olduğu belirtilmiştir. 2020 yılında ise akciğer kanserinin 5. sırayı alması beklenmektedir. Dünya genelinde her yıl akciğer kanserinden yaklaşık bir milyon insan ölmekte olup, tüm kanserler içerisinde % 12.4'lük bir dilim içerisinde bulunurken, kanser ölümlerinin % 17.6'sından sorumlu olduğu belirtilmiştir. Sağ kalım oranları kemoterapi ve radyoterapiye bağlı tedaviler doğrultusunda arttığı belirtilmiştir. Akciğer kanserinde sigaranın % 94 oranında etken olduğu bilinmekte olup, çevresel, genetik ve diğer faktörlerin etkisi % 10'un altındadır. Akciğer kanserinin, önceden erkeklerde görülme olasılığı kadınlara göre daha fazla iken, günümüzde bu oran azalmıştır. Nedeni ise kadınların sigara kullanımının artması ve karsinojenik etkenlere daha duyarlı olmasıdır (2).

Meme kanseri, kadınlar arasında görülen kanser türleri içinde en sık rastlanan olmasına rağmen erkeklerde de görülmektedir. Sağ kalım oranı, kanserin evresi, metastaz, görülen tedavi, hastanın psikolojik ve sosyo ekonomik durumuna göre değişmekte olup önümüzdeki yıllar içerisinde görülme sıklığının artacağı belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan istatistiksel araştırmalara göre kolorektal kanser malign tümörler içerisinde 3. sırada olup, akciğer kanserinden sonra, her iki cinsten kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırayı aldığı ve tüm kanser çeşitlerinin %10'unu kapsadığı belirtilmiştir. Erkeklerde görülme oranı kadınlara göre 1.3 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (3).

Kolorektal kanserler, görülme sıklığı açısından akciğer, meme, prostat kanserinden sonra 4. sırada bulunmakta ve tüm kanser ölümleri arasında % 10'luk bir dilimi kapsamaktadır. Kolorektal kanserlerde, beslenmenin önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Lifli gıdalar, antioksidan maddeler, vitamin ve eser element oranı düşük, kırmızı et, yağ ve karbonhidrat oranı yüksek gıdaların kolorektal kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir (3).

Pankreas adenokarsinomları, gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümler arasında 10. sırayı almıştır. Avrupada ortalama 40.000'in üzerinde, Amerika Birleşik Devletlerinde ise yaklaşık 30.000 ölüme neden olduğu belirtilmiştir. Yılda ortalama 28.000 - 30.300 tanı alınmış ve Amerika Birleşik Devletlerinde kansere bağlı ölümler arasında 5. sırayı aldığı belirtilmiştir. Pankreas kanserlerinin çoğunun tanı konulduğu andan itibaren metastatik olduğu, sağ kalım oranı olarak tüm kanser çeşitleri içinde en kötü prognoza sahip ve 1 yıllık sağ kalım oranı % 19 iken, 5 yıllık sağ kalım oranı % 4 olduğu belirtilmiştir. Erkeklerde görülme olasılığı, kadınlara oranla daha yüksek olup genellikle 60 - 65 yaş arası teşhis konulmaktadır (4).

1990 yılından sonra yapılan birçok çalışmada, kanser ve D vitamini arasındaki ters bir ilişki olduğuna dair önemli bulgular saptanmıştır (1). VDR (D vitamini Reseptörü)'nin birçok dokuda görülmesi ile D vitamininin, sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması değil de birçok metabolik olayla ilişkili olduğu belirtilmiştir (5).

Bu çalışmada akciğer, kolon, pankreas ve meme kanserli hastalarda D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile VDR FOK I, BSM gen polimorfizmleri incelenerek, bu 4 kanser çeşidi oluşumu veya hastalık esnasındaki etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D vitamini

2.1.1. D vitamininin tanımı

D vitamini, A, E, ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girmekte olup, aynı zamanda bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınan, miktarı feedback mekanizması ile düzenlendiği için vitamin özelliği yanında hormon olarak da görev yapan bir metabolittir (6). D vitamini anne karnındaki yaşamdan ölüme kadar, insanın iskelet sistemi, büyüme, gelişme ve korunma gibi birçok fonksiyonlar için gereklidir (5).

2.1.2. D vitamininin genel özellikleri

D vitamininin, insan vücudunda güneş ışınlarının etkisi ile üretildiği ve bitkiler aracılığı ile hazır alındığı gibi 750 milyon yıl öncesinden beri okyanuslarda yaşayan planktonlar tarafından da üretildiği belirtilmiştir (5).

İlk kez 1919 - 1920'li yıllarda vitamin olarak adlandırılan D vitamininin, insanlarda eksikliğinin ilk olarak Endüstri Devriminin ortaya çıkması ile gündeme geldiği belirtilmiştir (7). Çocuklarda D vitamini eksikliğinden kaynaklanan bir hastalık olan raşitizm 17.yy'da ciddi bir sorun haline gelmiş, bu süreç 19.yy sonlarına kadar sürmüştür. 19.yy sonlarında Kuzey Amerika ve Avrupa'da endüstrisi ilerleyen ülkelerde yaşayan çocukların % 90'ının raşitizm olduğu tahmin edilmiştir (5).

D vitamininin öneminin anlaşılması ile raşitizm tedavisinde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Birçok gıda maddesinin D vitamini yönünden zenginleştirilmesi ile 1930 - 1940'lı yıllarda raşitizmin önüne geçilmiştir (5).

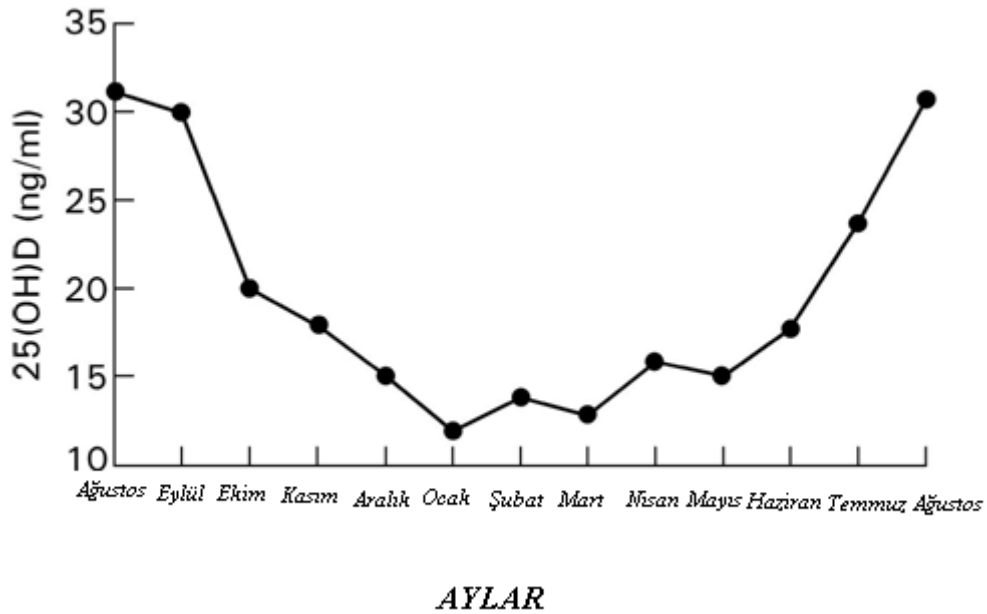
1970'li yılların sonlarında, kandaki D vitamini seviyesinin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu sanılmaktaydı. Ancak ilerleyen yıllarda birçok dokuda (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) VDR'nin varlığı saptanınca D vitamininin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması değil de birçok dokuda etkili olduğu anlaşılmıştır (5).

2.1.3. D vitamininin oluşumuna etki eden faktörler

İnsanlarda güneş ışığı vitamini olarak bilinen vitamininin ortalama % 90 - 95'i güneş ışığı yardımı ile oluştuğu gibi hazır olarak da alınabilir. Cilde ulaşan güneş miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler aynı zamanda ciltte D vitamininin yapımını da etkilemiş olur. Bu sentezi birçok faktör etkileyebilir. Bunlar arasında, yaşanılan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, beden kitle indeksi olarak sıralanabilir (8).

2.1.3.1. Yaşanılan bölgenin enlemi

Ülkemiz 36 - 42 derece kuzey enlemleri ve bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı D vitamini üretimine yetersiz güneş ışığı almaktadır. Yılın geri kalan aylarında gelen güneş ışığı, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeydedir (5). Yapılan çalışmalarda, serum D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük olduğu saptanmıştır (6) (Şekil 1).



Şekil-1 Mevsimsel serum 25(OH)D seviyeleri (6)

2.1.3.2. Yaşanılan bölgeye gelen güneş açısı (Zenith Açısı)

Zenith Açısı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışını açısıdır. Bu açının büyümesi, güneş ışığındaki fotonların daha uzun yol kat etmelerine neden olmaktadır. Bu da bize neden 35 derece enleminden daha büyük enlemlerde yaşayanların D vitamini sentezi açısından yetersiz olduğunu açıklamaktadır (5).

2.1.3.3. Güneşlenme saati ve süresi

Yapılan araştırmalara göre, eller ve yüzün haftada en az 2 saat veya günde en az 20 dk olmak üzere direk güneş ışığı alması gerektiğini belirtmişlerdir. D vitamini sentezi için derideki sınır değer cm^2 başına 18 - 20 mJ (UVB) olarak belirlenmiştir. D vitamini sentezi için en uygun saatin saat 11⁰⁰ ile 15⁰⁰ arası olduğu belirtilmiştir (8).

D vitamini sentezi için pencere camı arkasından güneşlenmek yeterli değildir nedeni, pencere camından 320 nm düşük güneş ışınları geçirmediği için cam arkasından güneşlenmenin D vitamini sentezinde etkisinin olmadığı belirtilmiştir (8).

2.1.3.4. Deri pigmenti (Melanin)

Melanin, D vitamini sentezini etkileyen bir filtre olup 290 - 310 nm dalga boyunda UVB ışınlarını absorbe eder. Başka bir deyişle derideki ultraviyole ışınların emilimini azaltarak D vitamini oluşumunu % 99 oranında azaltabileceği belirtilmiştir. Melanin, bir filtre görevi gördüğü ve koyu tenli kişilerdeki melanin oranı açık tenlilere oranla daha fazla olduğundan, koyu tenlilerin D vitamini sentezi için açık tenlilere göre güneş ışığında daha fazla kalması gerekmektedir. Çünkü melanin, D vitamini sentezi için pro D₃ vitamini denilen 7-dehidroksikolesterol ve güneş ışığı ile yarışma halindedir. Açık tenli birinin kol ve bacaklarının ortalama 10 – 20 dk güneşte kalması ile yeterli D vitamini miktarının yarısını alabilir bu da oral yoldan alınan 3000 IU 'ye eşittir. Ancak koyu tenli bir kişinin yeterli D vitamini alması için açık tenli birine oranla 3 - 6 kat daha fazla güneşte kalması gerektiği belirtilmiştir (5,8).

2.1.3.5. Cilde sürülen güneş koruyucu kremlerin etkisi

Güneş koruyucu kremlerin, D vitamini sentezi ile aralarında ters bir kolerasyon vardır. Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini belirgin derecede azaltır. Örneğin, koruyucu krem eğer 8 faktör değerinde ise D vitamini üretimini % 92.5, 15 faktör değerinde ise % 99 oranında azalttığı belirtilmiştir (5).

2.1.3.6. Beden kitle indeksi

Beden kitle indeksi ile 25(OH)D arasında ters kolerasyon vardır. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için kilolu kişilerde artan yağ dokusu ile orantılı olarak depolana oranı da artar. Böylelikle dolaşımdaki miktarı azalır. Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında UVB ışınları öncül molekül olan preD vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklanmıştır (5).

2.1.4. D vitamini oluşumu

Organizmaya bitkisel ve hayvansal yollarla alınan D vitamini, sterol türevi olup kolesterolden endojen olarak sentezlenerek, pro vitamin (7- dehidroksikolesterol) şeklinde bulunur. 7 - dehidroksikolesterol, D vitamini yapımında öncül maddedir, karaciğerde sentezlenerek sonra dolaşım sistemi aracılığı ile derideki malphigi tabakasına gelir.

7 - dehidroksikolesterol, derinin malphigi tabakasındaki, keratinositlerin plazma zarında bulunur ve pro-D₃ vitamini olarak adlandırılır. Güneş ışınları, derinin malphigi tabakasına etki ederek pro-D₃ vitaminini, pre-D₃ vitaminine çevirir (8).

D vitamini Türevleri: D vitamini nin 2 çeşidi bulunmaktadır.

- Kolekalsiferol
- Ergokalsiferol

2.1.4.1. Kolekalsiferol

25(OH)D₃ veya D₃ vitamini olarak adlandırılan kolekalsiferol, kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir. Genellikle balık yağı, somon, morino, sardalya, ringa, uskumru, alabalık, ton, hamsi gibi birçok balık türü, yumurta sarısı, balık karaciğerinde bulunmaktadır (8).

2.1.4.2 Ergokalsiferol

25(OH)D₂ veya D₂ olarak adlandırılan ergokalsiferol, daima dışarıdan hazır olarak alınmaktadır. D₂ vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır (6).

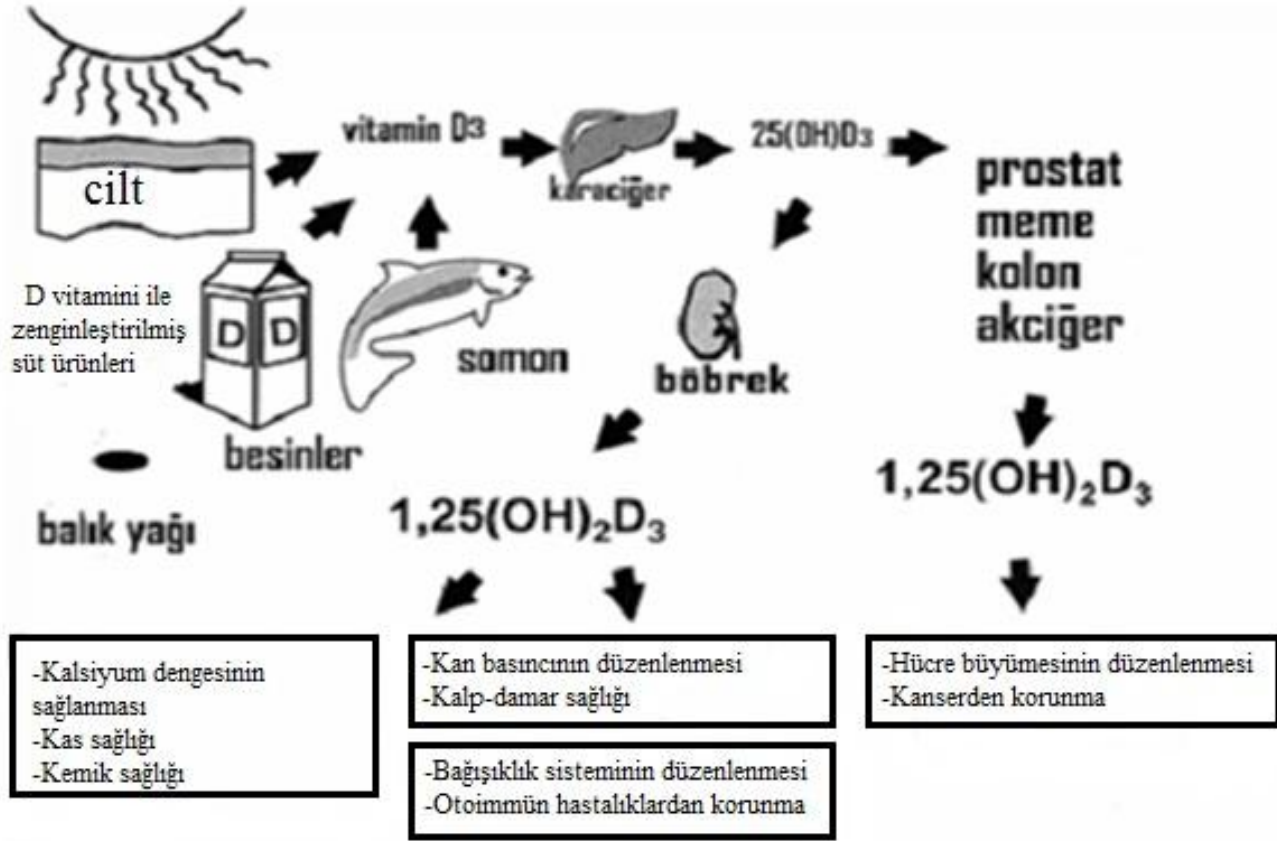
Kolekalsiferol ve ergokalsiferol etki mekanizması açısından aynı etkiyi gösterir. Ancak insan vücudunda yalnız kolekalsiferol sentezlenir, ergokalsiferol daima dışarıdan hazır alınmaktadır. İnsan vücudu, yeteri kadar 7 - dehidroksikolesterol içermektedir. Yaşın ilerlemesine bağlı olarak epidermisteki 7 - dehidroksikolesterol miktarı azalır bu nedenle 70 yaşındaki bir kişi ile 20 yaşındaki biri karşılaştırıldığında aynı sürede güneş ışığına maruz kalma durumunda, 70 yaşındaki bir kişinin 20 yaşındakine oranla % 25 daha az D vitamini sentezlediği bilinmektedir. Ancak yeteri miktarda güneş ışığına maruz kalındığında yaşlılarda bu açığın kapandığı bilinmektedir (8,9).

2.1.5. D vitamininin oluşum mekanizması

D vitamini, deride pre vitamin olarak sentezlendikten veya diyet ile dışarıdan alındıktan sonra D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein; DBP) olan α -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır. DBP, D vitamininin bütün şekillerini bağlar. Serbest formda bulunan miktarı % 1 – 3 iken DBP bağlı miktarı % 97 - 99 oranındadır. Karaciğere gelen D vitamininde ilk hidroksillenme 25- hidroksilaz enzimi (CYP2, CYPA4, CYP2R1, CYP27A1) aracılığı ile mitokondri ve mikrozomlarda 25. pozisyonda gerçekleşir, besinin dışarıdan hazır alınıp alınmamasına bağlı olarak, 25- hidroksiergokalsiferol 25(OH)D₂ veya 25-hidroksikolekalsiferol 25(OH)D₃ oluşur (8).

Deride üretilen ve dışarıdan alınan D vitamini, sitokrom p450 ve 25- hidroksilaz (CYPA27A1) enzimi aracılığı ile 25(OH)D'ye dönüşür. Bu madde 'kalsidiol' olarak adlandırılmaktadır (8).

Kalsidiol, DBP'ye bağlanarak dolaşım yolu ile böbreğe gelir. Böbrekte proksimal tübül hücrelerinin mitokondrileri, 1 α hidroksilaz enzimi içeriği bakımından zengindir. Kalsidiol, böbrekte 1 α hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1. pozisyonda tekrar hidroksillenerek 1,25 hidroksikolekalsiferol (1,25(OH)D₃) veya 1,25 hidroksiergokalsiferol'e (1,25(OH)D₂) dönüşür ve oluşan madde 1,25(OH)₂D "kalsitriol" olarak adlandırılır (8).



Şekil-2 D vitamini oluşumu ve etki mekanizması

Ayrıca meme dokusu, prostat, meme, kolon ve makrofajlarda da 25-(OH)D₃'ün 1,25-(OH)2D₃'e dönüşebildiği belirtilmiştir (Şekil 2). 25-hidroksilaz ve 1α hidroksilaz enzimlerinin reaksiyonu gerçekleştirmesi için sitokrom p450, NADPH ve moleküler oksijen varlığına ihtiyaç vardır. Ayrıca bu reaksiyonda gerekli parametrelerden biri ise magnezyumdur. Magnezyum, hem 25-hidroksilaz, hem de 1α hidroksilaz enzimlerinin aktivasyonu için gereklidir. Magnezyum, aynı zamanda parathormon salgısı ve etkisi için gerekli olan cAMP oluşumu sırasında, adenilat siklaz aktivitesinin artmasını sağlamaktadır. D vitamini oluşumu sırasındaki hız sınırlayıcı basamak, 1α hidroksilaz enzimin hidroksilasyon reaksiyonudur (8, 5,10).

2.1.6. Kandaki D vitamini miktarı

D vitamini lipofilik olduğundan, karaciğer ve adipoz dokuda depolandığından, D vitamini alımında eksiklik veya yokluk durumunda 6 aya kadar vücudun ihtiyacını karşılayabilir (10).

D vitamininin özellikleri arasında, steroid bir hormon ve yağda eriyen vitamin olduğundan ve artan yağ oranına bağlı olarak depolanan miktarı artacağından, obez kişilerde D vitamini eksikliği görülmesi olası bir sonuçtur. Obez kişilerde 25-hidroksi vitamin D'nin düşük olmasının nedeninin, D vitamininin yağ dokusunda sekestrasyonu ve obeziteye bağlı malabsorpsiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. Ayrıca VDR polimorfizminin Hashimoto tiroiditi sıklığını arttırdığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, Hashimoto tiroiditi teşhisi konulan hastalarda, D vitamini eksikliğinin görüldüğü saptanmıştır (10).

D vitamininin aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ 'dür. Ancak vücuttaki miktarı hakkındaki en güvenilir bilgiyi veren parametre $25(\text{OH})\text{D}$ 'dir. Çünkü D vitamininin en aktif şekli olan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ 'nin yarılanma ömrü 3-6 saat, $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin yarılanma ömrü ise 20 gündür. Bu nedenle D vitamini eksikliği tanısında $25(\text{OH})\text{D}$ ölçütü kullanılmaktadır (8). Nedeni ise vücutta $1,25(\text{OH})\text{D}$ 'ye oranla 1000 kat daha fazla bulunması ve yarılanma ömrünün $1,25(\text{OH})\text{D}$ 'ye oranla daha uzun olmasıdır. $25(\text{OH})\text{D}$ ve $1,25(\text{OH})\text{D}_2$ ve $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ normal değerleri tablo 1 de verilmiştir (7).

Tablo 1. D vitamini Metabolitlerinin Normal Değerleri (7)

D VİTAMİNİ METABOLİTLERİNİN NORMAL DEĞERLERİ	
$25(\text{OH})\text{D}_2$	4-10 ng/mL
$25(\text{OH})\text{D}_3$	12-40 ng/mL
$24,25(\text{OH})\text{D}_3$	1-4 ng/mL
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	İnfant 70 -100 pg/mL
	Çocukluk Dönemi 30-50 pg/mL
	Adolesan 40-80 pg/mL
	Erişkin 20-35 pg/mL

(Resmi Gazete Tarihi - Sayısı: 04.09.2008- 26987, Değişiklik: 06.02.2009- 27133, Tebliğ No: 2008/52) Türk Gıda Kodeksi yönetmeliğine göre; bebek formüllerinde 100 mililitrede en az 24 en fazla 70 IU D_3 vitamini, altı ay ile üç yaş arasındaki bebek ve küçük çocuklarda 100 mililitrede en az 24 en fazla 85 IU D_3 vitamini bulunmalıdır (5).

Başka bir araştırmaya göre, D vitamini düzeyi ve paratiroid hormon düzeyi karşılaştırılmış, eşik değerdeki paratiroid hormonu dikkate alınmış ve o andaki D

vitamini miktarı incelenmiştir. Bu değeri, ölçüte göre Holick MF ve arkadaşları plato çizen paratiroid hormona karşılık gelen D vitamini miktarını 32 ng/mL ölçülmüş ve bu değeri normal değer olarak kabul etmişlerdir. Holick MF ve arkadaşlarına göre; 21 – 29 ng/mL arası çıkan değerleri yetersiz, 20 ng/mL altı çıkan değerleri eksik olarak değerlendirmişlerdir (Şekil 3) (8). Aynı zamanda sigara, aşırı çay ve kahve tüketen kişilerde D vitamini eksikliği daha fazla görülmektedir (7).

ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention - CDCP)'nin değerlendirmesine göre D vitamini düzeyleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Serum 25(OH)D değerinin yorumu (8)

D vitamini düzeyi (nmol/L)	Yorum
<30	Bebek ve çocuklarda raşitizm ile erişkinlerde osteomalazi ile ilişkili D vitamini eksikliği
30-50	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından D vitamini yetersizliği
50-125	Sağlıklı bireylerde kemik ve genel sağlık açısından yeterli D vitamini düzeyi

2.1.7. D vitamininin hormonal kontrolü

Güneş ışınları ile artan ve kimyasal yapısı itibari ile steroid hormon grubu içerisinde bulunan D vitamini endokrin sistem tarafından kontrol edilir ve bu etkisini otokrin ve parakrin etki olarak gösterir. 1,25(OH)D paratiroid hormon, fibroblast büyüme faktörü 23(FGF23), kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile sıkı bir bağlantısı vardır (5).

D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan kalsiyum ve iyonize kalsiyum emilimi azalır. Buna bağlı olarak paratiroid hormon sentezi artar. Paratiroid hormon sentezi artışına bağlı olarak böbreklerde 1,25(OH)D yapımı artar. Bu da kemiklerdeki kalsiyum mobilizasyonu ve böbrekteki parathormon miktarına bağlı olarak artan 1,25(OH)D yapımına neden olarak serum 1,25(OH)D seviyesinin normal sınırlar içerisinde tutulmasını sağlar (8).

Prolaktin, D vitamini oluşumunu stimüle eder, estrogen ise karaciğerde D vitamini bağlayan protein sentezini ve plazma düzeyini arttırarak 1,25(OH)D düzeyini arttırır (10). D vitamini östrojen hormonu ile de ilişkili olarak artar, buna bağlı olarak kalsiyum metabolizması da artmaktadır (6).

Hyppönen E. ve arkadaşlarının 30 yıl süren ve 10.366 süt çocuğu üzerinde yaptığı bir araştırmaya göre; çocuklar Tip I diyabetes mellitus (Tip 1 DM) açısından değerlendirilmiş 9.124 (% 88) bebeğe takviye D vitamini verilmiş, bu bebeklerin 8582 (% 94)'ü > 2000 IU/gün olmak üzere istenilen oranda D vitamini aldığı belirtilmiştir. Bu çocukların erişkinlik dönemleri takip edilmiş ve ilerleyen yaşlarda bu kişilerde Tip I DM oranının % 80 olarak azaldığı açıklanmıştır. Ayrıca D vitamini ve kalsiyum takviyesinin Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) için önleyici olduğu belirtilmiştir. Bu takviye miktarının D vitamini için 400 – 1000 U/gün, kalsiyum için 600 – 1200 mg/gün olarak belirlenmiştir (8).

D vitamini VDR'ye bağlanarak MAP ve cAMP gibi ikincil habercileri aktifleyerek pankreas beta hücrelerinde 1 α hidroksilaz etkisi ile eksprese olduğu belirtilmiştir. Glukoz yükleme testi sonucunda D vitamini eksikliği olan kişilerde insülin yanıtının bozuk olduğu tespit edilmiştir (8).

2.1.7.1. D vitamini ve parathormon

Paratiroid hormon, parotid bezinde sentezlenmekte, kalsitonin ve aktif D vitamini metaboliti ile birlikte kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde aktif olarak rol oynamaktadır. D vitamininin PTH ile ters kolerasyonlu bir ilişkisi vardır.

Böbrek proksimal tübül hücrelerindeki D vitamini hidroksilasyonu, parathormon aracılığı ile gerçekleşir. PTH hücre zar reseptörüne bağlanır ve adenilat siklazı uyarak cAMP sentezini arttırır, cAMP ise 1 α hidroksilazı aktive eder (8). Böbreklerden kalsiyumun geri emilimi ve fosfat homeostazı üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Serumda artan 1,25(OH)D miktarı ile feedback mekanizması sonrasında PTH salınımı inhibe olur (7). Böylece D vitamini vücudun kalsiyum ve fosfor dengesini sağlar. D vitamini, böbreklerden kalsiyum ve fosfor atılımını azaltır. Böylece vücutta D vitamini dengeye ulaşınca paratiroid bezde sentezlenen PTH sentezi artar. Primer hiperparatiroidizmde, 25(OH)D metabolizması hızlanır, hızlanan metabolizmaya bağlı olarak serum 25(OH)D düzeyi azalır (5).

2.1.7.2. D vitamini ve insulin

Hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar ışığında, D vitamini eksikliğinin insülin sekresyonunun inhibe ettiği ve insülin direncini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle D vitamini yetersizliği bulunan kişilerde, Tip 2 DM risk faktörü olarak görülmektedir. Yapılan bir çalışmada Tip 2 DM olan kişiler ve diyabetik olmayan kontrol grubu içerisindeki karşılaştırmaya göre, çalışma grubuna takviye D vitamini verilmesi ile insülin salınımının düzeldiği belirtilmiştir (7).

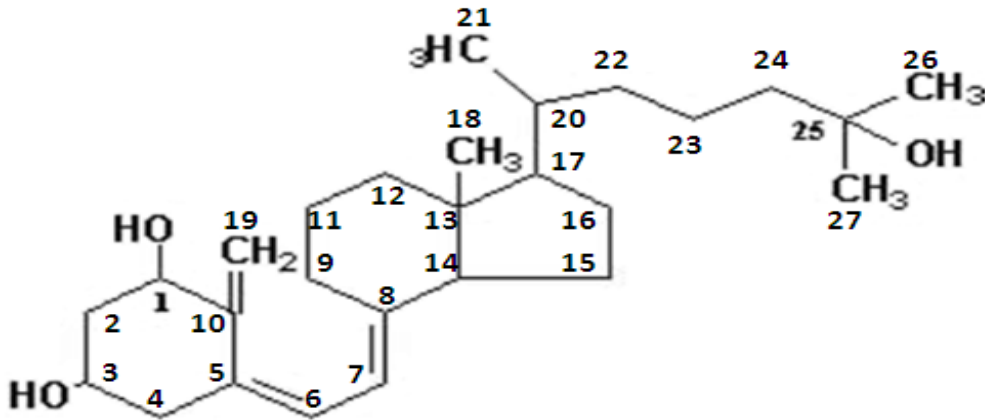
2.1.8. D vitamininin biyokimyasal yapısı

D vitamini biyokimyasal açıdan en büyük steroid yapıdaki hormondur. Aynı zamanda reseptörü olan VDR de sterol türevi olarak görev yapmaktadır (10).

D vitamininin, 37 metabolitinin olduğu bilinmektedir fakat bu metabolitlerin birçoğu inaktiftir. Bunlara örnek verilecek olunursa 25,26 (OH)₂D, 1,24,25,(OH)₃D, 1,25,26 (OH)₃D, 25-OH-26,23 lakton olup bu metabolitlerin biyolojik aktiviteleri henüz saptanmamıştır (10). Ancak en aktif şekli 1,25(OH)₂D'dir. D vitamini ısı, ışık, saklama koşullarına duyarlıdır (6).

Kolekalsiferol (25-OH-D₃ vitamini)

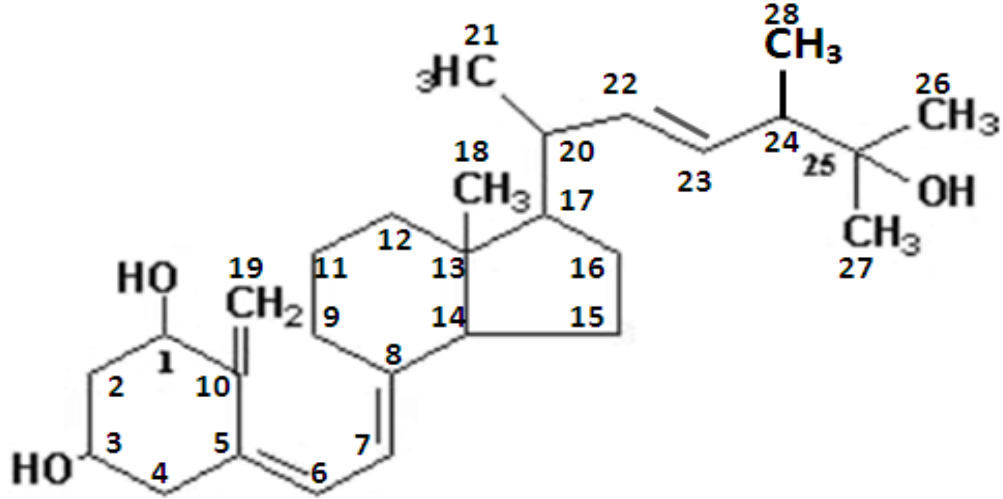
- 3 adet çift bağa sahiptir
- Erime noktası 84-85°C'dir
- Suda çözünme özelliği yoktur
- Kolekalsiferolün halkasal yapısı şekilde gösterilmiştir (7). (Şekil 3)



Şekil-3 C₂₇H₄₄O₃ (kolekalsiferol) (7)

Ergokalsiferol (25-OH-D₂ vitamini)

- 4 adet çift bağa sahiptir
- Kaynama noktası 112°C olup
- Suda çözünme özelliği yoktur (6)
- Ergokalsiferolün halkasal yapısı şekilde gösterilmiştir (7). (Şekil 4)



Şekil-4 C₂₈H₄₄O₃ (ergokalsiferol) (7)

-Ergokalsiferol, kolekalsiferolden farklı bir yan zincire sahiptir C₂₄'de bir metil grubu, C₂₂ ve C₂₃ de bir çift bağa sahiptir (10). Ayrıca 17 nolu karbon atomuna bağlı yan kolda, kolekalsiferolde 8, ergokalsiferolde 9 karbon atomu bulunmaktadır. Aynı zamanda D vitamini yan zincirindeki farklılık nedeniyle değişik formlara sahiptir (7).

2.1.9. D Vitamininin etki mekanizması

Organizmadaki fosfor düzeyi böbrekler, kalsiyum düzeyi ise bağırsaklar üzerinden düzenlenir. Bu iki parametrenin D vitamini olmadan etkileri, fosforun % 60'ı, kalsiyumun % 10 - % 15'i emilmektedir. 1,25(OH)₂D ile VDR etkileşimi sonucunda bu oranlar kalsiyum Emilimi % 30 - 40, fosfor Emilimi % 80'e çıkmaktadır (8).

D vitamininin eksik olduğu durumlarda paratiroid hormon düzeyi artar, artan PTH'a bağlı olarak 1α hidroksilaz enzimi aktiflenir, aktiflenen 1α hidroksilaz 1,25(OH)₂D miktarının artmasına neden olur. PTH ve 1,25(OH)₂D etkileri ile vücuttaki kalsiyum miktarının artması için kemiklerden kalsiyum salınımı başlar, vücut için serum kalsiyum düzeyi daha önemli olduğundan bu olay, serum kalsiyum düzeyi normal sınırlara ulaşınca kadar devam eder ve sabit kalması sağlanır. Ancak bu şekilde kemik

mineralizasyonu bozulur. Nutrisyonel raşitizm denilen olay serum kalsiyum ve D vitamini yetersizliği sonucu, bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmak yerine kemiklerden kalsiyum salınımının artışına bağlı olarak olarak gelişir (8).

D vitamininin etkileri arasında genomik etki ve non genomik etkileri vardır.

2.1.9.1. D vitamininin genomik etki mekanizması

D vitamini, genomik etkisini transkripsiyon üzerine etkisi ile gösterdiği gibi (şekil 5) 200’den fazla geni kontrolü altında tuttuğu bilinmektedir. Bu genlerin hücrede apoptoz, anjiyogenez, diferensiasyon, proliferasyon mekanizmasını düzene soktuğu bilinmektedir (8).

D vitamininin etkileri;

1-Hücrel büyümenin düzenlenmesi

2-Apoptozis

3-Diferensiasyon

4-DNA onarımı

5-Membran transportu

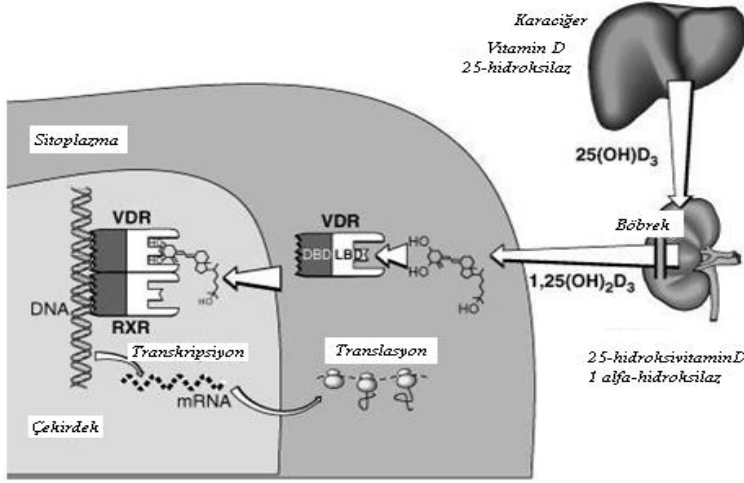
6-Adezyon

7-Hücrel metabolizma

8-Oksidatif stres (8).

Yapılan birçok çalışmada aktif D vitamininin total genomun % 5 - 0.8’ ni düzenlediği için hücredeki genomik olaylarda görev almakta olduğu sonuca varılmıştır. Hücrel düzeydeki etkisinin ise VDR reseptörünün aktifleşmesi ile sağlandığı belirtilmiştir. Yapısında 427 adet aminoasit içeren VDR, membranı geçer ve etki edeceği nükleer reseptör ile etkileşime girerek retinoik asit reseptörüne bağlanır. 1,25(OH)D₂-VDR-RXR kompleksini oluşturur. Bu kompleks nükleus kromatinine bağlanır. Reseptörde hem aktif D vitaminini bağlayan bir bölge, hem de DNA’ya bağlanmasını sağlayan 2 adet çinko atomu bulunmaktadır. Oluşan 1,25(OH)D₂-VDR-RXR yapısı transkripsiyonu başlatır ve hücredeki genomik etkisi ortaya çıkar (Şekil 6). Böylece bağırsaklardaki

kalsiyum kanalları açılır ve kalbindin ekspresyonu gerçekleşerek bağırsaklardan kalsiyum emilimi sağlanır (5, 8, 12).



Şekil-5 D vitamini oluşumu ve transkripsiyona etkisi (6)

Aynı zamanda D vitamini sentezinde anahtar enzim 1α hidroksilaz enzimidir. Bu enzimde görülen mutasyonlar sonrasında, $25(\text{OH})\text{D}$ düşüklüğüne veya D vitamini eksikliğine rastlanmaktadır (8).

2.1.9.2. D vitamininin non genomik etki mekanizması

D vitamini, hücre membranında bulunan VDR'ye bağlanarak kısa bir süre içerisinde etkisini gösterir. Membrandaki VDR'ne D vitamini bağlanması sonucunda kalsiyum ve klor trans-membran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yollarını (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) aktive ettiğini gösterir. Non-genomik etki bağırsaklar, vasküler düz kas, monositler ve pankreasın beta hücrelerinde etkilidir (8).

D vitamini genomik ve non-genomik etkileri dışında birçok dokuda etkilidir. Bu etkileri sıralayacak olursak;

1. D vitamininin, birçok kanser çeşidi üzerinde etkili olduğu aynı zamanda invazyon, proliferasyon, anjiyogenez metastaz üzerine azaltıcı apoptozis ve diferensiasyon üzerine artırıcı etkisi bulunduğu belirtilmiştir. D vitamini, bu etkisini genomik etki olarak göstermektedir (8).
2. D vitamininin kemik mineralizasyonu üzerindeki etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etkili olan D vitamininin yetersizliği, gençler

ve çocuklarda raşitizm, gelişimini tamamlamış kişilerde osteomalaziye neden olur (8.)

3. D vitamininin etkisi üzerinde VDR önemi büyük olup 200'den fazla geni kontrol ettiği belirtilmiştir (8).

2.1.10. D vitamininin sistem ve olaylara ile ilişkisi

2.1.10.1. Bağışıklık sistemi üzerine etkisi

D vitamininin etkisi sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde değil bunun dışında birçok dokuda da etkisinin olduğu 25 yıl önce birçok çalışma ile gündeme gelmiştir (8).

Bu çalışmalar sırasında 3 önemli buluşla D vitamininin etki alanı genişlemiştir;

1. İnflamatuar hücreler üzerinde D vitamini reseptörünün bulunması
2. Aktif D vitamini formu olan $1,25(\text{OH})\text{D}$ nin T hücrelerin çoğalmasını baskılaması
3. Bazı hastalıklar (sarkoidoz) sırasında makrofajların D vitamini üretimini arttırmasıdır (8).

Kış aylarında, güneş ışınlarının yetersiz olduğu kuzey yarım kürede, yapılan araştırmalar sonucu, tip I diyabetes mellitus, inflammatuar bağırsak hastalıkları, multipl skleroz, bazı kronik hastalıkların fazla olduğu gözlemlenmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalara göre; takviye D vitamini alımının romatoid artrit, tip I diyabetes mellitus, multiple skleroz gibi hastalıklar üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (8).

D vitamini, immun sistem üzerinde düzenleyici etki göstermektedir. Özellikle makrofaj, dendritik hücre ve aktive T lenfositler üzerinde VDR bulunması, D vitamininin immünomodülatör etkisini kanıtlamaktadır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dendritik hücrelerin ve makrofajların antijen sunma kapasitelerini baskılayarak makrofajların aktivitelerini ve bakteri ölümlerinin stimülasyonunu sağlar (8).

D vitamini reseptörü, timus ve periferik T hücrelerinde bulunmaktadır. D vitamininin T hücrelerinin çoğalmasını engellediği ve kazanılmış immun cevap üzerinde baskılayıcı özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir. T hücreleri antijen ile uyarıldıktan sonra sitokin üretimine bağlı olarak Th1 ve Th2 olmak üzere 2 farklı T hücrelerine ayrılır. Bu iki

hücre bir denge halinde çalışmaktadır. Bu iki hücre arasındaki dengenin bozulması, immün cevabın hangi yönde çalışacağını belirtir (7, 8).

D vitamini aynı zamanda proinflamatuvar Th1 aracılığı ile antiinflamatuvar etki göstermektedir. Bu etkiyi IFN gamma, IL-2, IL-3, TNF alfa salınımını inhibe ederek yapmaktadır. Th1 (inflamatuvar hücreler) ve Th2 (anti inflamatuvar T hücreler) 1,25(OH)D immüno globulin üretimini baskılar, T hücre çoğalmasını engellerken B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşümünü engeller. D vitamini eksikliği durumunda, artmış Th1 cevabına bağlı olarak, immün yanıt bozulur ve enfeksiyon eğilimi artar (8).

2.1.10.2. Kas- İskelet sistemi üzerine etkisi

D vitamini, osteoklastik, osteoblastik aktivite ve kemik mineralizasyonu üzerinde etkilidir. Aynı zamanda D vitamininin etkisi vücuttaki birçok metabolitin de etkileşimini sağlamaktadır. Eğer bağırsaklardan kalsiyum Emilimi yeterli düzeyde ise 1,25(OH)D miktarı normal sınırlar içerisinde olup buna bağlı olarak kalsiyum ve fosfor Emilimi devam ederken kemik mineralizasyonu sağlanmaktadır. Organizma açısından serum kalsiyum miktarı, kemik kalsiyum miktarına oranla daha önemli olduğundan, D vitamini kemik mineralizasyonu yerine kemik mobilizasyonunu sağlamaktadır. 1,25(OH)D ve PTH hormonun ortak etkileşimi ile kemiklerden kalsiyum salınımını artırır (8).

Raşitizm adı verilen hastalık bu aşamalar sonucunda ortaya çıkmıştır (Şekil 6). Serum kalsiyum düzeyini normal seviyede tutabilmek için bağırsaklardan kalsiyum Emilimini arttırmak yerine kemiklerden kalsiyum salınımı artmaktadır. Bu olaylar ışığında raşitizmin belirteçleri olan düşük kalsiyum, artan paratiroid hormon ve azalan D vitamini göze çarpmaktadır. Organizma için yeterli D vitamini miktarı; PTH yükselmesine neden olmayacak, PTH, kalsiyum ve D vitamini dengesini sağlayan, D vitamini miktarı 'eşik değeri' olarak nitelendirilmiştir (8).

Yapılan son araştırmalar ışığında ülkemizde raşitizmin görülme sıklığı % 3 ile % 19 arasında değişmektedir (5).



Şekil-6 Raşitizm

Osteomalazi ise erişkinlerde görülen kemiklerdeki kalsiyum eksikliğinden kaynaklanan bir hastalıktır. Belirtilerinden biri ise kalça kemiğinde yalancı kırıkların görülmesidir. Bütün bunların nedeni ise D vitamini eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Barsaklardan D vitamini Emilimi bozukluğu sonucu oluşur. Bu hastalarda kalsiyum ve fosfor metabolizması da bozulmuş olup hastaya D vitamini ve kalsiyum verilmesi ile tedavi edilebilir (8).

Normal D vitamini düzeyi iyi bir kas fonksiyonu için gereklidir. Kas dokusunda VDR bulunmaktadır. Eğer D vitamini eksikliği var ise kronik yorgunluk ve kas güçsüzlüğü görülmektedir. Yaşlılar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda günde 800 U takviye D vitamini 5 ay süre ile alma durumunda düşme oranlarında % 72 azalma, 2- 12 ay süre ile alma durumunda ise alt ekstremitelerinin fonksiyonlarında % 4 – 10 artış gözlenmiştir (8).

2.1.10.3. Sinir sistemi üzerine etkisi

D vitamini, sinir sisteminde nörotransmitter gibi hareket etmektedir. D vitamini eksikliği görülen çocukların, ileriki yaşlarında şizofreni görülme riskinin arttığı belirtilmiştir. Ayrıca yapılan hayvansal çalışmalarda uzun dönemde kalıcı öğrenme ve hafıza kaybına neden olduğu açıklanmıştır (8).

D vitamininin beyin hücrelerini koruyucu etkisi gözlemlenmiştir. Yine yaşlılarda, alzheimer ve çocuklarda otizmin, eksik D vitamini ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (8).

2.1.10.4. Solunum sistemi üzerine etkisi

D vitamini, immunomodülatör etkisini solunum sistemini üzerinde de göstermiştir. Bu etki solunum sistemi hücrelerinin aktif D vitamini sentezleme yeteneğine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Glukokortikoid dirençli astımlı hastalar üzerinde yapılan çalışma sırasında, D vitamini uygulaması ile CD4 hücrelerinden IL-10 salınımını arttırarak glukokortikoidlere astım yanıtını iyileştirdiği belirtilmiştir (8).

2.1.10.5. Dolaşım sistemi üzerine etkisi

Hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda, D vitamininin iskelet, nörolojik ve kardiyovasküler gelişim üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir araştırmaya göre, yüksek tansiyon hastalarının 3 ay süre ile haftada 3 kez güneş ışığına maruz kalması D vitamini miktarı %80 oranında artmış ve kan basınç oranlarının düzeldiği görülmüştür (8).

D vitamininin kalp ve damar hastalıklarına karşı koruyucu etkisi vardır. Yapılan araştırmalara göre kuzey ülkelerinde kalp hastalarının oranının yüksek olduğu, kalp krizinin özellikle kış aylarında % 53 oranında arttığı belirtilmiştir. D vitamini miyokard dokusunun kasılma yeteneğini arttırmaktadır. Ayrıca yapılan başka bir çalışmaya göre D vitamini miktarı yüksek olan kardiyovasküler hastaların mortalite oranlarının, D vitamini miktarı düşük olan kardiyovasküler hastaların mortalite oranlarına nazaran daha az olduğu gözlenmiştir. Bu etki özellikle D vitamini oranı 20 – 25 ng/mL altına düşen kardiyovasküler hastalarda belirgin hale gelmiştir (8).

Adolesan çağıdaki 3.577 kişi üzerinde yapılan araştırma sırasında; yüksek tansiyon, yüksek kan şekeri, metabolik sendromla birlikte, D vitamini eksikliği bulunan kişiler seçilmiş, yaş, cinsiyet, ırk, yaşanılan yer ve fiziksel aktivite gibi etkiler göz ardı edilerek yapılan çalışmalar sırasında, D vitamini ortalama düzeyi 15 ng/mL olanların D vitamini ortalama düzeyi, 26 ng/mL olanlara oranla yüksek tansiyon, yüksek şeker ve metabolik sendromlarının 2 – 4 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (8).

2.1.10.6. Üreme sistemi üzerindeki etkisi

D vitamininin, aromataz enzimini uyarıcı etkisi bulunmaktadır. VDR bulunmayan dişi fareler üzerinde yapılan çalışmada fertilitenin % 75 azaldığını, over folikül oluşumunda bozukluk olduğu saptanmıştır. D vitamini eksikliği bulunan erkek fareler üzerinde yapılan deneyler sonucunda azospermi, hipomobilité, testiküler morfolojilerinde bozukluk olduğu fertilite oranının azaldığı belirtilmektedir (8).

2.1.10.7. Enfeksiyon hastalıkları üzerine etkisi

Monosit ve makrofajların D vitamini bulunan ortamda antimikrobiyal aktivitelerinin arttığı fagositoz ve kemotaksi özelliklerinin güçlendiği belirtilmiştir. Mikroorganizmalardaki TLR (Toll Like Reseptör) VDR'i uyarır, uyarılan VDR aracılığı ile 1,25(OH)D ve 1 α hidroksilaz enzimi etkinlik kazanır. 1 α hidroksilaz enzimi için substrat olan 24(OH)D düzeyi, 30 ng/mL üzerinde ise aktif D vitamini sentezi başlamış olur. Böylelikle aktif D vitamini, nükleusa girerek mikroorganizmaların zararlı etkilerini engelleyen ve immunitéyi güçlendiren etkisini göstermiş olur. Ayrıca makrofajlar tarafından üretilen D vitamini, T hücrelerinde sitokin salgısı ve B lenfositlerden immunoglobulin salgısı ile enfeksiyon üzerinde etki göstermektedir (8).

Son 20 yıl içerisindeki çalışmalar ışığında, tüberküloz ve D vitamini karşılaştırılmıştır. D vitamini oranı 30 ng/dL'den düşük olanlarda olanlarda tüberküloz riskinin arttığı, 20 ng/dL'den düşük olanlarda ise tüberkülozun seyrinin kötüleştiği belirtilmiştir. Kistik fibrozisli olgularda tekrarlayan akciğer enfeksiyonu sonrasında D vitamini oranının düşük olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda viral gribal enfeksiyonlu hastalarda D vitamini değerine bağlı ilerleyen viral gribal enfeksiyon değeri görülmüş (8).

Rehman'nın 1994 yılında, 6 ay süre ile takip ettiği araştırmada; sık üst solunum yolu enfeksiyonu şikayeti ile gelen hastalara, günlük 650 mg kalsiyum ve 150 μ g D vitamini takviyesi uygulanmış ve araştırma sonucunda bu hastaların, sonraki 6 ay boyunca enfeksiyona bağlı hastalık geçirmediikleri sonucu ortaya çıkmıştır. Bu da D vitamininin enfeksiyon hastalıkları üzerindeki etkisini göstermektedir. Muhe ve arkadaşlarının Etiyopyalı 500 riketsiyalı çocuk üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda, pnömoni riskinin, D vitamini eksikliği durumunda, 13 kat arttığı belirtilmiştir (9).

2.1.10.8. Diyabet üzerine etkisi

D vitamini reseptörü, pankreasın beta hücrelerinde de bulunmaktadır. Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan 'kalbindin' bulunur. Kalbindinin beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalara göre 1,25(OH)'nin tip 1 diyabet gelişimini önlediği, tip 2 diyabet gelişiminde de VDR polimorfizminin rol oynadığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda D vitamininin diyabetik sıçanlarda proteinüriyi azalttığı gösterilmiştir (8).

2.1.10.9 Ciltteki etkisi

D vitamininin osteoporoz teşhisi konmuş ve uzun süreli sedef hastalığı tedavisi olan kişiler üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir. Bu kişilere takviye verilen D vitamini ile hastanın lezyonlarında düzelme saptanmıştır. D vitamini takviye olarak deri hastalıklarından, dev verru, Grover hastalığı, morfea, vitiligo, oral lökoplaki gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (8).

D vitamini için deri, primer yapım yeri olduğu gibi D vitamini analoglarının inaktivasyonunda görevli olan 24 - hidroksilaz enziminin bulunduğu yerdir. Aynı zamanda deri D vitamininin hormonal etkisi olan otokrin ve parakrin etkinin hedef yeridir. D vitamininin saç derisi üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir (8).

2.1.10.10. Transplantasyon ile ilişkisi

Yapılan çalışmalara göre kalp, böbrek, karaciğer, pankreas, bağırsak, akciğer doku transplantasyonu sonrasında yeni dokunun uyum sağlamasını D vitamini miktarının % 10 - 13 arttırdığı gözlemlenmiştir (8).

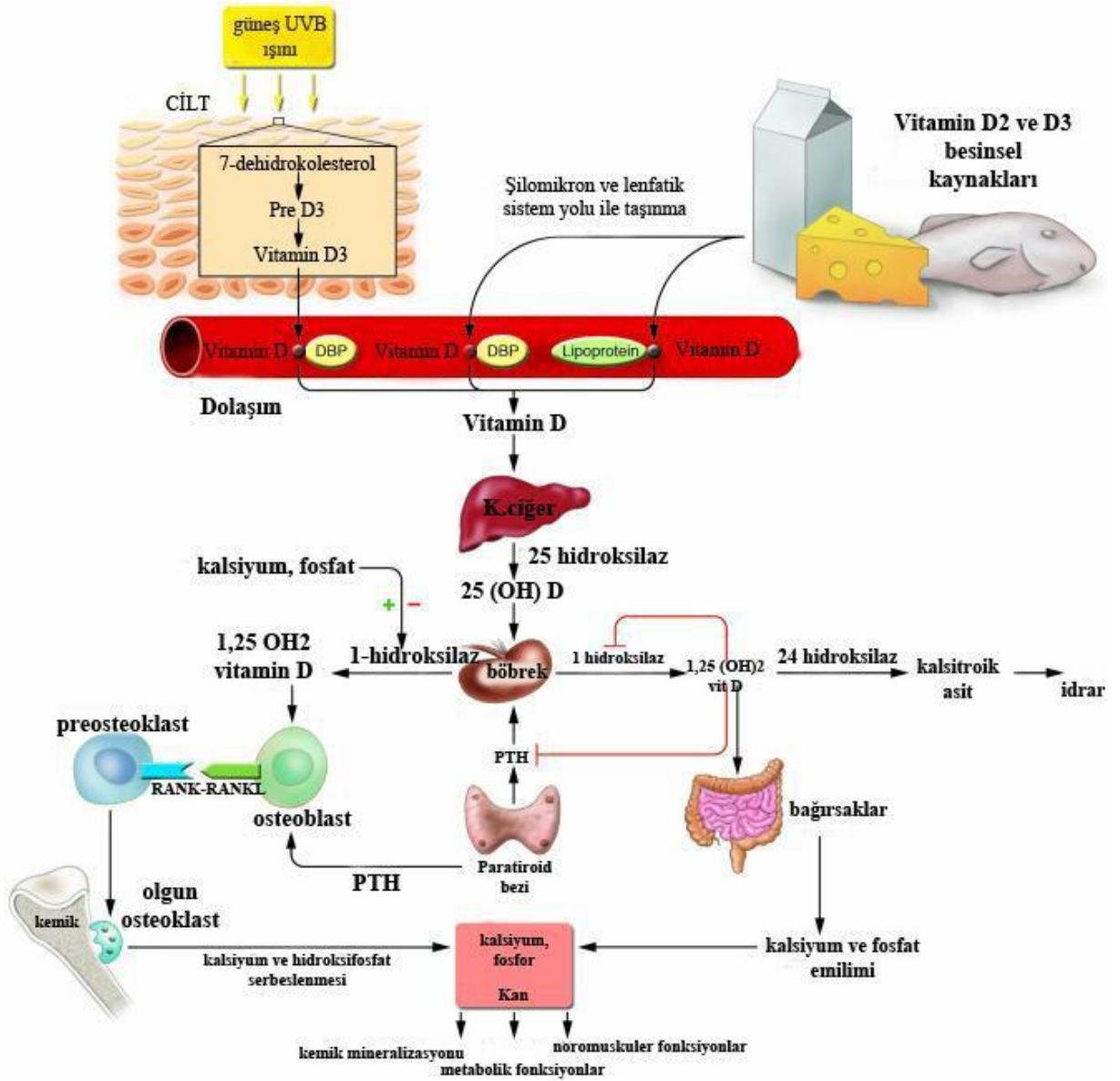
2.1.11. Vücuttaki D vitamini miktarı

D vitamini, karaciğerde depolanır, bir hormon olarak görev yaptığı için miktarı feedback mekanizma ile ayarlanır ve plazma üzerindeki membran reseptörüne bağlanıp 2. haberciler olan cAMP ve AMP olan ikinci habercileri etkileyerek pankreas beta hücreleri, vasküler düz kas, bağırsaklar, monositler, kalsiyum kanalları üzerinde etkili olabilmektedir (Şekil 7). Bu mekanizmadaki kilit enzim 1α hidroksilaz enzimidir ve 1α

hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde PTH, fosfor, kalsiyum, fibroblast growth factor 23 (FGF23) etkin rol oynamaktadır (8, 9).

Bu düzenleme 4 kısıma ayrılır;

- 1- Serum kalsiyum ve fosfor düzeyindeki düşüklük, 1α – hidroksilaz enzimini aktifleştirerek D vitamini sentezini artırır (7).
- 2- PTH böbrek tubulus hücrelerinin 1α -hidroksilaz enzimini stimüle ederek, D vitamini sentezini arttırır (7).
- 3- D vitamininin katabolize olması 24 hidroksilaz enzimi aracılığı ile gerçekleşir. 24 hidroksilaz enzimi dokulardaki aktif olan $1,25(\text{OH})\text{D}$ 'ye bağlanarak etkisini inaktif hale getirir. $1,25(\text{OH})\text{D}$ 'nin yeterli miktara ulaşması ile 24 hidroksilaz enzimini aktif duruma geçirir ve feedback mekanizması yardımı ile inaktif $1,25(\text{OH})\text{D}$ 'nin fazlası safra yolu ile atılır. Diğer yandan $1,25(\text{OH})\text{D}$ miktarı azaldığında 1α hidroksilaz enzimi artarken 24 hidroksilaz enzim aktivitesi azalır (8).
- 4- FGF23 kemikten salgılanan ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını baskılayan bir mekanizmaya sahiptir. FGF23, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını baskıladığı gibi aynı zamanda 24 hidroksilaz enzimini de aktive eder. Böylece $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inaktif forma dönüşür (7).



Şekil-7 D vitamini oluşumu ve etkileri (8)

2.1.12. D Vitamini gereksinimleri

Kanada Osteoporoz Cemiyetinin yaptığı bir açıklamaya göre; 50 yaş ve üzeri kadın ve erkeklerde takviye alınması gereken D vitamini miktarı 800 IU/gün olarak belirlenmiştir. Kanada Sağlık Bakanlığının yaptığı açıklamaya göre, günlük alınması gereken D vitamini miktarları tüm çocuklarda 400 U, 1 - 70 yaş arası kişiler, emziren anneler ve gebelerde 600 U, 70 yaşından büyük kişiler için 800 U olarak belirlemiştir (8).

Kanada Pediatri Topluluğunun yaptığı açıklamaya göre; tüm çocuklarda, yaz aylarında alınması gereken D vitamini miktarı 400 U, kış aylarında bu oranı 800 U olarak

belirlemişlerdir. Gebeler ve emziren anneler için A sınıfı kanıtlara dayanarak günlük alınması gereken dozu 2000 U olarak belirlemişlerdir. Gebelik ve laktasyon döneminde alınması gereken D vitamini miktarı 4000 – 200 IU/gün olarak belirlenmiştir (8).

Yeni doğan bebeklerin, D vitamini miktarları doğumdan sonraki ilk 8 hafta içerisinde anneninki ile aynı olduğu, sonraki dönemlerde belirleyici faktörün güneş işınları olduğu belirtilmiştir. Amerika Gıda ve Beslenme Kurulunun yaptığı bir açıklamaya göre, alınması gereken D vitamini miktarları 50 yaşına kadar 200 U/gün, 51 - 70 arası 400 U/gün olarak belirlenmiştir (8).

Amerika Pediatri Akademisi Mart 2011’de diyet rehberi yayınlamış ve takviye alınması gereken D vitamini miktarları belirlenmiştir. 1 yaşına kadar olan bebeklerde 400 U/gün, 1 ile 70 yaş arası kişilerde gerekli olan günlük D vitamini miktarı 600 U/gün, 70 yaş ve üzeri kişilerde 800 U/gün olarak belirlenmiştir. Uzun vadede alınan D vitamini takviyesi ile hastalarda kemik kaybının azaldığı gözlemlenmiştir (8).

D vitamini eksikliği görülen yaşlı kadınlarda, D₃ vitamininin tüm mortalite oranlarında negatif etkili olduğu belirtilmiştir. Fakat D vitamininin diğer formları hakkında henüz bir bilgiye ulaşılamamıştır. D vitamininin psikolojik rahatlamayı sağladığı belirtilmiştir (8).

Yapılan bir araştırmaya göre; D vitamini takviyesini yeterli alan gebeler ile yetersiz alan gebeler arasındaki fark çocuklarda ortaya çıkmıştır. D vitamini eksikliği olan gebelerde, intrauterin büyüme geriliğinin fazla olduğu, bebekler bir yaşına geldiklerinde daha az geliştikleri ve daha az kilo aldıkları belirtilmiştir.

T.C. Sağlık Bakanlığının yayımladığı genelgeye göre D vitamini düzeyleri:

- 1) 25 ng/mL ‘nin altı yetersiz,
- 2) 10 ng/mL ‘nin altı eksik,
- 3) Erişkinlerde istenilen düzey 40 ng/mL üzerinde olması gerektiği belirtilmiştir (8).

2.2. Polimorfizm

Polimorfizm, populasyon genetiğindeki tanıma göre, populasyonda birden fazla gözlenebilir özelliğin tanımı anlamını taşımaktadır. Farklı birçok birey incelendiğinde aynı kromozomun belirli bir bölgesinde lokalize olmuş DNA'nın büyük bir bölümünün benzer olduğu bilinmektedir. Bir populasyonda farklı iki birey arasında 1200 bp uzunluğundaki DNA dizisi üzerinde sadece bir baz çiftinin farklı olduğu gözlemlenmektedir. Genlerin kodlanan dizi değişimleri sinyal iletiminden kaynaklanan protein değişikliğine, bu da kişilerin fenotipte farklı olmalarına yol açar (13).

Kişiler arasındaki farklılığı sağlayan, DNA'daki yaklaşık 1000 baz çifti uzunluğundaki kısmının, bir baz çifti değişimi ile meydana gelmektedir. Bir genin herhangi bir lokusunda bulunan alternatif kopyasına 'allel gen' denir. Bir lokustaki çoklu allel genlerin birlikte bulunması polimorfizm olarak adlandırılır (14). Polimorfizm, toplumda %1'den daha sık oranda görülmektedir. Polimorfizmin önemi günümüzde artmış bulunmaktadır. Bunlardan bazıları, kanser, koroner kalp hastalığı ve diyabet gibi hastalıklara yatkın kişilerin risklerinin değerlendirilmesi, genetik hastalıklarda doğum öncesi tanı konması ve heterozigot taşıyıcılığın belirlenmesi, organ transplantasyonu için doku tiplendirilmesi, babalık testi, adli tıp çalışmaları gibi alanlarda polimorfizmden yararlanılmaktadır. Bu bakımdan polimorfizm günümüzde genetik bir işaretleyici olarak tanımlanmaktadır (15).

Polimorfizm terimini birkaç başlık altında toplayabiliriz;

1-DNA Polimorfizmi; DNA'daki nükleotit farklılıkları

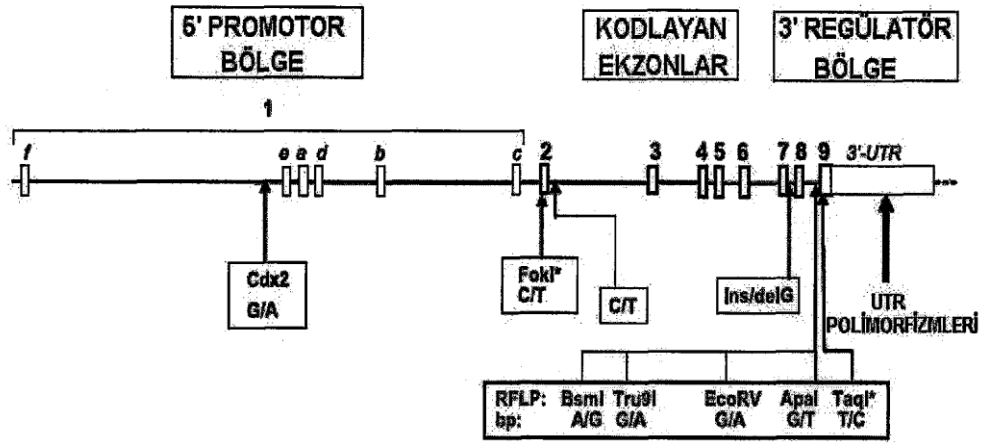
2- Kromozomal Polimorfizm; Kromozomlardaki morfolojik değişiklikleri

3-Kan grubu ve proteinlerin varyant formlarında biyokimyasal polimorfizm şeklinde çeşitleri bulunmaktadır (16).

VDR genleri üzerinde meydana gelen polimorfizmin, kanser oluşumunda veya ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmüştür. VDR, kanserin ilerlemesine neden olan hücre sinyal yolları ve hücreler arası etkileşiminde önemli bir yere sahip olduğu belirtilmiştir.

Bugüne kadar VDR ile yapılmış birçok çalışmada 6 önemli polimorfizm göze çarpmaktadır. Bu polimorfizmler;

- 1- Ekzon 2 üzerinde rs10735810 veya fok 1
 - 2 - İntron 8 üzerinde rs1544410 veya bsm 1
 - 3 - Ekzon 9 daki rs731236 veya taq1
 - 4 - İntron 8 üzerindeki rs7975232 veya apa 1
 - 5 - rs 757543 veya Tru91
 - 6- Genin 3'kodlanmayan bölgesindeki poli A mononükleotidinin tekrarlarındadır (8)
- (Şekil 8)



Şekil-8 VDR üzerinde gen polimorfizmleri (12)

Morrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, Bsm 1'in 8. intronda yer aldığını, serum osteokalsin düzeyi ile ilişkili olduğu gibi ikizler ve postmenapozal kadınlarda kemik mineral dansitesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (12).

Yapılan çalışmalara göre FOK I gen polimorfizmi ile meme kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Avrupada, 5.284 vaka ve 7.500 kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, meme kanseri riski için FOK I gen polimorfizminde anlamlı bir artış gözlenmiştir (17).

VDR'nin kalıtsal varyantları, kanser riskini etkileyebilir. D vitamini bu özelliğini homeostaz ve hücre büyümesi üzerindeki etkisi ile sağlamaktadır (18).

Yapılan başka bir çalışmada küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda hastalığın evresi ve sağ kalım oranı ile VDR polimorfizminin arasında bağlantı olabileceği belirtilmiştir (19).

Diğer bir çalışma sonrasında, 750 rektal tümörlü hasta ve 1.205 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu hastalar üzerinde yapılan incelemeler sonucunda 245. kodon mutasyon oranı artmış ve Ff/ff genotipinde VDR gen polimorfizmine rastlanmıştır (20).

Yapılan çalışmalar doğrultusunda D vitamininin işlevini aktif olarak yerine getirmesi için reserptörü olan VDR ile etkileşime geçmesi ve transkripsiyon aracılığı ile kanser hücreleri üzerinde olumlu etkisini moleküler düzeyde gösterdiği belirtilmiştir. Bu etki tümör hücrelerinde apoptozu durdurucu etkisini, DNA onarımını arttırmak immünomodülatör etki ve hücre büyümesinin engellenmesi hücre proliferasyonu, anjiyogenez belirtilmiştir (21, 22).

2.3. Kanser

Hücre Siklusu: Uyarılmak üzere sinyal gelen hücrede oluşan, bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin meydana geldiği süreç olarak bilinmektedir. Hücre siklusu, proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozis gibi temel hücresel fonksiyonları düzenlediğinden organizma için fizyolojik ve patolojik olarak önem arz etmektedir.

Hücre siklusu, G0, G1, S, G2 ve M fazlarını içermektedir

G0, hücre siklusundan çıkan hücre yani istirahat fazı

G1 ve G2, ara boşluk GAP anlamını taşımaktadır

S, DNA transkripsiyonunun meydana geldiği fazdır

M; mitoz bölünmeyi simgelemektedir (mitotik bölünme fazları)

Kanser, kısaca kontrolsüz hücre çoğalması olarak bilinmektedir. Hücre siklusu sırasında meydana gelen bazı değişiklikler, normal hücrenin kanser hücresine dönüşümünü tetikleyebilir.

D vitamininin, anti kanser ajanı olduğu ilk olarak 1930 – 1940’lı yıllarda öne sürülmüştür (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, D vitamini reseptörünün birçok dokuda bulunması ve incelemeler sonucunda VDR’nin gen transkripsiyonunu düzenleyici etkisi bulunduğundan sonra 1,25(OH)D’nin sadece kalsiyum homeostazını, kemik metabolizmasını düzenleyici etkisi yanında D vitamininin etki alanının ne kadar geniş bir yelpazeye hitap

ettiği anlaşılmıştır (21). D vitamininin kalsiyum metabolizması üzerindeki etkisi yanında biyolojik aktiviteleri olan apoptozis, hücre proliferasyonu, anjiyogenez, inflamatuvar etkisi ile antikanser ajanı olduğu da belirtilmiştir (22).

1,25(OH)₂D₃ veya D vitamini analogları hücre siklusunun G1/G0 fazında birikime neden olduğunu belirtilmiştir. Ayrıca 1,25(OH)₂D₃ hücre proliferasyonunu G1 evresinde tutuklar (23).

D vitamininin, gen regülasyonu ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada 1,25(OH)₂D₃ antiproliferatif bir ajan olarak ele alınmış ve meme kanserli hastalar üzerinde incelenmiştir. 1,25(OH)₂D₃ doz bağımlı olarak hücre siklusu sırasındaki G1 fazından S fazına geçişi inhibe ettiği belirtilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ ve indükleyici D vitamini analogları, onkogenleri ifade eden modülatörler tarafından öncelikle birtakım kanser hücrelerinin farklılaşmasını stimülasyonunu ve üremeyi indüklediği söylenmiştir. 1,25(OH)₂D₃ ve D vitamini analogları mcy RND'nin baskılanması ile normal ve kanser hücrelerinin büyümesini indüklediği ve aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ G1 ve S fazında normal ve kanser hücre büyümesini indüklediğini belirtmişlerdir (23).

20 kanser çeşidi üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, ultraviyole - B ışınları ve D vitamini arasında ters bir ilişki olduğu görülmüş, hücresel işlevini mitotik düzeyde etkilendiği belirtilmiştir. D vitamini bu fonksiyonlarını hormon olarak diferensiyasyon ve mitotik düzenleyici görevi ile yapmaktadır. Bu fonksiyonları nükleer D vitamini reseptörü aracılığı ile yapmakta olduğu düşünülmektedir (25).

Yapılan başka bir çalışmaya göre; kalsitriol, meme kanserinde östrojen sentezini katalizleyen aromataz enzim sentezinin miktarını azalttığı gibi tümör anjiyogenezi, metastazı ve invazyonunu baskıladığı belirtilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ büyüyen ve farklılaşan hücrelerde düzenleyici olarak görev yapar (26).

Yapılan birçok in vivo ve in vitro çalışmalarda D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D₃ veya kalsitriolün proapoptotik, anti proliferatif, anti anjiogenik, anti diferansiyatif etkinin, ayrıca invazyon ve metastazda da etkili olduğu bilinmektedir (27).

Birçok çalışma grubu tarafından yapılan incelemelerde, serum D vitamini seviyesi ile akciğer hastalıkları bağdaştırılmış olup, bu popülasyonun daha çok endüstri ülkelerinde

bulunduğu belirtilmiştir. Düşük D vitamini seviyesi ile pulmoner fonksiyonlar, inflamatuvar hastalıklar ve neoplastik hastalıklar arasında ilişki kurulmuştur. Buna paralel olarak D vitamininin moleküler ve hücresel fonksiyonlar üzerindeki etkisi kanıtlanmıştır (28).

Yapılan başka bir çalışmada, D vitamininin kanser riskini azaltması için vücuttaki miktarının 1.100 IU/dL – 4000 IU/dL veya 25-hidroksi D vitamini konsantrasyonunun 60 - 80 ng/mL olması gerektiği belirtilmiştir. D vitamininin tümör hücrelerini yavaşlatıcı etkisi bilinmektedir (26).

D vitamininin etki ettiği değişik orijinli tümörler ve değişik malign hücreler tablo 3’de gösterilmektedir. Bunların yanı sıra yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda 1,25(OH)₂D₃, VDR veya 1,25(OH)₂D₃’ün prekürsörünün, kanserin ilerlemesinde etkili olabileceği belirtilmiştir. Örneğin artan meme kanseri insidansı, kayıt edilen kolon ve prostat kanseri raporları, güneş ışığının azalması ve artan enlem ile ilişkilendirilmiştir (23).

Uluslararası Kanser Araştırma Merkezinin 28 Kasım 2008’de yayınladığı rapora göre, D vitamini ve kanser arasında nedensel bir ilişki kanıtlanmıştır (29).

Tablo 3. D vitamini ve 1 α (OH)D₃ hayvan kanserleri üzerindeki etkisi (23).

KANSER	HAYVAN MODELİ	CEVAP
Meme	Rat	Tümör suppressör
Kolon	Rat	Tümör suppressör
Lösemi	Fareler	Tümör suppressör
Akciğer	Fareler	Metastazın baskılanması
Osteosarkom	Fareler	Tümör suppressör
Deri	Fare	Tümör suppressör

D vitamini ve 1,25(OH)D büyüyen kanser hücreleri arasında etkinliğini göstermektedir. Büyüyen ve gelişen kanser hücreleri bazı noktalar ve faktörlerden etkilenmektedir. Bunlar;

- ✓ Metastaz
- ✓ Anjiyogenez
- ✓ Apoptozis
- ✓ Hücre farklılaşması
- ✓ Hücre proliferasyonu
- ✓ Paratiroid hormon – peptid ilişkisi (23).

Shin ve arkadaşları, menapoz öncesi kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmaya göre, günde 500 IU veya daha fazla D vitamini alan kadınlarda, meme kanserine yakalanma riskinin % 25 azaldığını belirtmişlerdir (30).

Toronto Üniversitesinden [Pamela Goodwin](#), D vitamini ve meme kanserinin gelişimi arasında bağ olduğunu gösterdiği, ancak neden-sonuç ilişkisi olduğunu söylemenin bu aşamada mümkün olmadığını ifade eden, araştırmanın başka klinik deneylerle de doğrulanması gerektiğini vurgulamıştır (31).

[Goodwin](#), meme kanserine yakalananlarda, D vitamini eksikliğine bu kadar sık rastlanmasının, hastalığın gelişimi ve sonunda bu kadar olumsuz etki yaratmasının endişe verici olduğunda söylemiştir. Araştırma, meme kanseri teşhisi konan ve [Toronto Üniversitesine](#) ait 3 hastanede 1989 - 1995'te tedavi gören ortalama 50 yaşındaki 512 kadın üzerinde yapılmıştır ve hastalar 2006' ya kadar izlenmiştir. Teşhis sırasında, bu kadınların yalnızca % 24'ünün vücudundaki D vitamini seviyesi yeterli düzeyde çıkmıştır. D vitamininin normal seviyesinin 80 - 120 nmol/L olduğunu belirten Goodwin, vücudunda yeterli oranda D vitamini olan hastaların % 83'ünde metastaz görülmediğini veya hastalığın tekrarlamadığını, % 85' inin halen hayatta olduğunu vurgulamıştır. Goodwin, D vitamini eksikliği olan kadınlarinsa sadece % 69' unda metastaz olmadığını ve % 74' ünün hayatta kalmayı başardığına dikkati çekmiştir (31). Araştırmada ayrıca, D vitamini eksikliği olan bazı hastaların menopoza girmeden önce meme kanserine yakalanma olasılığının daha fazla olduğu ortaya çıkmıştır. Bu kişilerin aşırı kilolu olduğu gözlenirken, vücutlarındaki insülin seviyesinin yüksek ve tümörün daha "saldırgan" olduğu da rapor edilmiştir. [American Society of Clinical Oncology](#) dergisinde yayımlanan araştırmaya imza atan bilim adamları, meme kanseri ve bu kanserden ölme riskini azaltmak için D vitamini desteği alınmasını önermeden önce başka klinik deneylerin yapılması gerektiğini de vurgulamışlardır. D vitamini ile başta

bağırsak ve prostat olmak üzere diğer kanser türleri arasında bağ olabileceği, daha önce yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur (31).

2.3.1. Meme kanseri

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında görülen kanser çeşitleri arasında ilk sırayı almaktadır. 1999 yılı Sağlık Bakanlığı verilerine göre Türkiye’de ilk on kanser arasında meme kanseri % 24.1 ile ilk sırayı almaktadır (16).

Avrupalı kadınlar arasında, tüm kanser çeşitlerinin % 13.5’ ni oluşturmaktadır (32). Görülme sıklığı açısından dünyada akciğer kanserinden sonra görülme sıklığı en yüksek olan kanser çeşididir.

Meme kanserine karşı en iyi koruyucu özellik erken teşhis, yaşam süresini belirleyen en önemli faktör, kanserin metastaz yapıp yapmadığı, metastaz var ise hangi bölgeye metastaz yaptığıdır.

D vitamini eksikliğinin meme kanserli hastalarda cerrahi operasyon öncesi kötü prognoz göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Hastalığın nüksü ve 25(OH)D seviyesi karşılaştırıldığında, düşük 25(OH)D için artan riskin olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalara göre, ortalama hasta yaşı 48.7 olan ve serum 25(OH)D seviyesi ortalama 31 ng/mL olan hasta grubunda bulunan sonuçlar, 75 hastada 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL’den düşük olup yetersiz, 95 hastada 20 – 29 ng/mL olup eksik, 140 hastada 30 – 150 ng/mL olup yeterli seviyede olduğu belirtilmiştir (33).

1,25(OH)D’nin meme kanserli hücrelerinin farklılaşması için antiproliferatif etkisi olduğu belirtilmiştir. 1,25(OH)D bu etkisini, hücre siklusunu durdurarak veya apoptozis ile gerçekleştirmektedir. Birçok epidemiyolojik çalışmalara göre, D vitamini ve VDR polimorfizmi arasında sıkı bir ilişki vardır. Meme kanseri ve güneş ışığı arasındaki ilişki kanser olasılığı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Güneş ışığı alan bölgelerde yaşayan kadınlar arasındaki meme kanserli vakalar üzerinde inceleme yapılmış. Bu araştırmaya diyet ile alınan D vitamini eklenince meme kanseri riskinde azalma görülmüştür. VDR’nin nükleer transkripsiyonu düzenleyici etkisi vardır, bu etki aracılığı ile D vitamini hücre büyümesi ve hücre farklılaşması üzerinde etki göstermektedir (34).

Yapılan başka bir çalışma sonucunda, preklinikte D vitamininin 200 gen ile etkileştiği gözlemlenmiştir. Bu çalışma esnasında, makrofaj ve kanser hücrelerinin terminal

farklılaşması, anjiyogenez ve apoptozis ve hücre proliferasyonu ile etkilendiği gözlemlenmiştir. Sağ kalım oranlarının, meme kanseri ve VDR gen polimorfizmi arasında % 80 oranında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yaşamı boyunca yeterli D vitamini alan kişilerin, ileride meme kanserinden kurtulma olasılığının bulunduğu tespit edilmiştir (35).

Yapılan başka bir çalışmada, kalsitriolün anti-proliferatif etkisinin meme kanseri hücreleri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu etkinin, meme kanseri hücrelerinde tümör anjiyogenezi ve metastaz üzerinde inhibe edici etkilerinin olduğu gözlemlenmiş ve meme kanseri hücrelerinin gelişimini engellediği gözlemlenmiştir (36).

VDR, α 1,25dihidroksi kolekalsiferol ile birlikte epitelial meme hücrelerinde büyümeyi inhibe edici ve farklılaşmayı sağlayan fonksiyonunun olduğu belirtilmiştir. Başka bir araştırmada, fare meme bezlerinde yapılmış, D vitamini ve aktif metaboliti gebelik ve laktasyon döneminde en yüksek düzeyde olduğu belirtilmiştir. Bu araştırmaya göre meme bezlerinde 1,25(OH)D hücre büyüme regülasyonunu inhibe için aracılık ettiği gözlemlenmiştir. Ancak meme bezlerindeki VDR ve CYP27B1 enziminin bu etkisinin kanser gelişimi sırasında ortaya çıktığı ve tümör baskılayıcı özelliklere katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (38).

Rochester Üniversitesi Tıp Fakültesi James P. Wilmot Kanser Araştırma Merkezinde yapılan çalışmaya göre, günlük ve haftalık düşük doz ve yüksek doz D vitamini alan meme kanserli hastalar arasında yapılmıştır. Bu çalışmada 224 meme kanserli vaka ele alınmış ve bu vakaların 0 - 3 evre arasında olmasına dikkat edilmiştir. Bu çalışma sırasında 25(OH)D seviyesi 20 ng/mL altında olanlar yetersiz, 20 - 31 ng/mL arasında olanlar eksik ve 32 ng/mL 'nin üzerinde olanlar yeterli olarak kabul edilmiştir. Meme kanserli vakalar 3 ve 6 ay sürecinde takip altına alınmış ve D vitamini oranları rapor edilmiştir. Meme kanserli hastalarda serum D vitamini seviyesinin düşük çıktığı gözlemlenmiştir (40).

D vitamini ve aktif metabolitlerinin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, apoptozisi ve potansiyel farklılaşmayı indüklediği bilinmektedir. Meme kanserli kadınlar üzerinde üzerinde yapılan araştırmaya göre VDR ff varyantlar, VDR FF varyantlarına oranla 1.8 kat daha yüksek çıkmıştır. VDR 427 aminoasit uzunluğunda olup VDRff varyantında protein sentezi ilk başlangıç kodonu olan ATG yerinde başlar. VDRFF varyantında ise protein sentezi üç aminoasitten daha az ikinci ATG yerinden başlar (41).

Meme kanserli hastalar üzerinde 10 yıllık takipli bir çalışmada, D vitamini ve meme kanseri arasında bir ilişki olup olmadığına bakılmıştır. Bu çalışmaya 2.871 meme kanserli hasta dahil edilmiştir. Diet veya ek alınan D vitamini ile meme kanseri arasında ilişki kurulamamış ancak yüksek düzeyde güneş ışığı alan bölgelerde yaşayan postmenapozal kadınlarda diet veya ek alınan D vitamininin kadınlarda meme kanseri oluşumunu düşürdüğü belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda güneş ışığı, diet veya takviye D vitamini alımının meme kanserini öneleyebileceğini ve kuzey enlemlerde yaşayan postmenapozal kadınlarda D vitamini üretiminin zor olduğunu belirtmişlerdir (42).

Yapılan başka bir çalışma sonucunda kalsitriolün, meme kanserli hastalarda, östrojen sentezini kataliz eden aromataz enzim ekspresyonunu azalttığı belirtilmiştir. Kalsitriolün diğer bir etkisi ise tümör metastazı, invazyonu ve anjiyogenezi baskılayıcı etki gösterdiği, kanser tedavisi ve kemoterapide koruyucu özelliği olduğu belirtilmiştir (43).

Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada VDR araştırılmış, benign lezyonlarda yüksek bulunmuş (% 93,5) ve invaziv tümörlerde ekspresyon azalmıştır (% 56,2). Ayrıca meme kanserlerinde VDR yüksekliği ile östrojen reseptörü pozitifliğinin ilişkili olduğu belirtilmiştir. CYP27B1 ekspresyonu ise invaziv karsinomlarda, benign lezyonlardan az miktarda düşük bulunmuştur (%44.6' e %55.8). Bunun tersine CYP24A1 ekspresyonu benign lezyonlarla karşılaştırıldığında karsinomlarda yüksek olarak tespit edilmiştir (44).

2.3.2. Kolon Kanseri

Kolon kanseri, gastrointestinal kanserler içinde erkek ve kadınlar arasında en yaygın olan kanser çeşididir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda Avrupa ve USD'de % 35, Asya ve Afrika'da % 10 - 15 olduğu belirlenmiştir. Kolon kanseri riski, yapılan araştırmalar ışığında 40'lı yaşlarda başladığı 50 - 55 yaşlara doğru risk oranının arttığı belirtilmiştir (13).

Kolon kanseri görülme sıklığı açısından meme, akciğer, prostat kanserinden sonra 4. sırada yer almaktadır. Kolon kanseri, Avrupa ülkelerinde, akciğer kanserinden sonra kansere bağlı ölümler içerisinde 2. sırayı almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir araştırmaya göre tüm erkekler arasında kolorektal kanser, tüm kanser

olgularının içinde %10, kadınlar arasında, bütün yeni kanser olguları içerisinde %11'ni kapsamaktadır. Viale ve arkadaşlarının yaptığı araştırmalara göre, kolon kanseri ABD'de tüm kanser tipleri arasında ikinci sırayı almaktadır (13).

Kolon kanserinde etkili olan faktörler arasında yaş, beslenme tarzı, cinsiyet, çevresel faktörler, kişinin veya ailesinde kanser geçmişinin olup olmaması, yaşanılan bölgenin fiziksel ve iklimsel özellikleri göz önünde bulundurulmaktadır.

Kolorektal kanser, kanser - mortalite arasındaki oran açısından dünya üzerinde ilk sıralarda bulunmaktadır. Kolorektal kanser oluşumunda, genetik faktörlerle birlikte, beslenme tarzı özellikle sebze ve meyvenin, lifli gıdaların ve folat içeren gıdaların az tüketilmesi, kırmızı etin gereğinden fazla tüketilmesi, alkol ve sigara kullanımı, hareketsizlik, düşük düzeyde vitamin ve mineral alımı ve kanserin evresi, etken olarak bilinmektedir (13).

Kolon kanserinin aşırı yağ tüketen toplumlardaki oranının, yağ tüketimi düşük olan toplumlara oranla arttığı gözlemlenmiştir. Yapılan laboratuvar çalışmalarında, deney hayvanlarında aşırı yağ alımının, kolon kanseri riskini arttırdığı belirtilmiştir. Kolon kanserlerinin % 97'sini adenokarsinomlar oluşturmaktadır (13).

Yapılan bir araştırmaya göre, yüksek enlemlerde yaşayanların güneş ışığını yeterince alamadığı ve kolon kanserinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Çünkü az miktarda gelen güneş ışığı deriye ulaştığını, devamı olarak bu enlemlerde yaşayanların düşük serum D vitamini düzeylerinin olduğunu dolayısı ile düşük serum D vitamininin kolon kanserinde mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğunu belirtmişler. D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)D serumdaki seviyesi yeterli miktarda iken nükleusa bağlanan D vitamini reseptörü, nükleustaki bazı genlerin etkileşimini düzenlemektedir. Bu düzenleme aşırı hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve malignite olayını engelleyecek şekildedir. Ayrıca 1,25(OH)D kötü huylu tümörler üzerinde anjiyogenezi ve apoptozisi engellediği için malignite olasılığını azaltır (45).

D vitamininin, kolon kanseri hücreleri üzerindeki apoptoz, diferensiasyon, metastaz, invazyon, proliferasyon etkisi, D vitamininin hormonal etkisi olan otokrin etki ile sağlanmaktadır. Bu etkiyi DBP ile gerçekleştirmektedir. D vitamininin malignite değişimine ve hücre proliferasyonuna karşı koruyucu, hücre farklılaşmasını düzenleyici etkisi olduğu belirtilmektedir. Eğer hücre malign bir hücre ise 1,25 (OH)D,

anjyogenezi ve apoptizi indükleyip, hücreyi maligniteden korumaktadır. D vitamininin yeterli düzeyde alımı esnasında kolon kanseri üzerinde % 30 oranında olumlu etkisi olduğu belirtilmiştir (1, 45, 46).

D vitamininin katabolik etkisi de bulunmaktadır. Kolorektal kanser hücreleri üzerinde hiperproliferasyon ve kolorektal kanserin ilerlemesi sırasında bir koruyucu mekanizma olarak etkisini göstermektedir (47).

Postmenapozal kadınlar arasında yapılan bir çalışmaya göre, 36.282 kadın tespit edilmiş, 7 yıl boyunca takip edilen bu çalışmaya göre postmenapozal kadınlara günlük olarak 1000 mg kalsiyum, 400 IU D vitamini verilmiştir. Sonuç olarak; kolon kanserine karşı koruyuculuk tespit edilmiştir (1). Serum 25(OH)D seviyesi yüksek olan kadınlarda kolorektal kanseri ile karşılaşma riskinin daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, günlük 400 IU D vitamini ve 1.500 mg kalsiyum alan kişiler 6 ay boyunca takip edilmiş, kolorektal mukozada polip ve hücre proliferasyonunun azaldığı belirtilmiştir (1).

Kolorektal epitelyumda, apoptozisin D vitamini varlığında arttığı gözlemlenmiştir. D vitamini seviyesi 80 nmol/L veya 32 ng/mL ve üzerinde olduğu durumlarda kolorektal kanser mortalitesinin % 72 oranında düştüğü belirtilmiştir. Kolorektal kanser ve mortalite arasında kalsiyum da etken faktör olarak gösterilmektedir (1).

İspanya’da yapılan bir araştırma sonucunda, D vitamininin serumda taşınıp, nükleus reseptörlerine ulaşarak, gen düzeyinde etkisini gösterdiği ve kolon kanserli hücrelerinin, normal hücrelere dönüştüğünü belirtilmişlerdir. Bir onkogen olan ve çekirdekte bulunan beta-catenin, gen ekspresyonu, hücre proliferasyon, migrasyon ve invazyonunu olaylarını desteklediği belirtilmiştir. 1α 25O(HD), VDR’ye bağlanması ile beta-catenini sinyal yollarında inhibe ettiği belirtilmiştir (48).

Bir toplantı sırasında konuşan İspanyol Biyokimya Derneği ve Valencia Moleküler Biyoloji takım lideri Alberto Muñoz in vitro deneyler sırasında D vitamini bileşiklerinin kolon kanseri hücrelerini D vitamini ekspresyonu ile sağlıklı kolon epitelyum hücrelerine benzediğini söylemiştir. Bu etkisini bir onkogen olan beta-cantenin progresyonu ve ilerlemesini durdurucu etki gösterdiği belirtilmektedir. D vitamini ve analogları, tümör supressor gen olan e-cadherinin ekspresyonunda etkili olduğu belirtilmiştir. Kolon kanseri hücrelerinin e-cadherin sıkışmış epitelyum hücrelerini tutar

ve kanser hücrelerinin metastatik hücrelerin migrasyonunu engeller. Benzer fonksiyonu olan occludine, vinculine, ZO-1 ve ZO-2 gibi moleküllerin konsantrasyonu artar. Böylelikle D vitamini ve analoglarının değişime uğramış normal hücre, kanser hücresi ve ikinci kez tümör oluşumunu durdurabileceği belirtilmiştir (49).

Diyet veya güneş ışığı yardımı ile alınan D vitamininin, kolon kanseri riskini düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu araştırmada, alınan D vitamini ve kolon kanseri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir. D vitamininin aktif formu olan $\alpha 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün anjiyogenezi ve proliferasyonu inhibe ettiği, diferensiasyonu ve apoptozisi indüklediği gözlemlenmiştir (45).

Yapılan araştırmalar doğrultusunda, serum 25(OH)D seviyesinin 32 - 100 ng/mL olması kolon kanseri riskinin azaltılması için yeterli düzeyde olduğu belirtilmiştir. D vitamini eksikliği veya yetersizliği 32 ng/mL veya 80 nmol/L'den daha düşük olduğu durumlar gösterilmiştir. Kolon kanserinde alınması gereken D vitamini miktarı ise 1000 IU olarak belirlenmiştir (1).

D vitamininin, kolorektal epitelyum hücrelerinde, apoptozisi arttırarak kolorektal neoplazi riskini azalttığı belirtilmiştir (1). Kolorektal kanserde, ayrıca D vitamini, VDR ve östrojen hormonunun da etkileşim halinde olduğu belirtilmiştir (50). Aynı zamanda kolorektal kanser vakalarında, DBP serbest nükleotid polimorfizmine rastlanmıştır (51).

Başka bir araştırmaya göre, ülseratif kolit karsinogenezi ile D vitamini arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (52).

Kuzey enlemlerde yaşayanların serum D vitamini seviyelerinin düşük olması ve kolorektal kanser arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır. Tedavi süresince takip altına alınan, D vitamini ve kalsitriol seviyelerinin tedavinin yönünü değiştirecek kadar önemli olduğu belirtilmiştir (53).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, kolon kanserinde D vitamini eksikliği olan hayvanlar ile D vitamini eksikliği olmayan hayvanların tümör boyutlarındaki değişiklik incelenmiş ve D vitamini eksikliği olan hayvanların tümör boyutlarında % 56 oranında daha fazla büyümeye rastlanmıştır. Bu çalışma sırasında farelerin kalsiyum düzeylerini düşük olduğu belirlenirken, 24 saat veya hafta 3 kez D vitamini verilmiş olup doza bağlı olarak tümörde azalma olduğu belirtilmiştir. Günde 19 kez 0,02 μM eşuvalan (E) alınan

D vitamini, kontrol grubuna kıyasla kolon tümörü üzerinde %41 olarak etkili olduğu belirtilmiştir (55).

Gorham ve arkadaşlarının kolon kanerli hastalar üzerinde yaptığı bir çalışma sırasında 25(OH)D miktarı ≥ 33 ng/mL, < 12 ng/mL olan kişiler kıyaslandığında, D vitamini eksikliğinin, kolorektal kanser insidansında %50 ve kolon kanseri tedavisinde etkili olabileceği belirtilmiştir (46).

2.3.3. Pankreas kanseri

Pankreas kanseri, gastrointestinal kanser çeşitleri arasında mortalite oranı çok yüksek olan kanser çeşididir. Pankreas kanserinin yaş ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir. Özellikle 40 yaşın üzerinde daha çok vaka olduğu tespit edilmiştir.

Pankreas kanseri risk olarak, aşırı yağ alımı, kırmızı et, düşük folat düzeyi sigara kullanımı, diyabet, kronik pankreatit, ailesel pankreas kanseri hikâyesi olduğu belirtilmektedir. Pankreas kanserinin en önemli semptomu kilo kaybıdır.

Yapılan araştırmalar sonucunda, alınan D vitamini ile pankreas kanserine yakalanma riski arasında ters orantının olduğu ve yine pankreas kanserinde mortalite oranında D vitamininin etkili olabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda pankreatik dokularda D vitamini ve analoglarının bulunduğu belirtilmiş olup kalsiyum, retinol ve D vitamini pankreas kanserindeki rolü araştırılmıştır. Bu çalışmada 40-75 yaş arası 46. 771 erkek ve 38- 65 yaş arası 75. 427 kadın çalışmaya dahil edilmiş olup 365 vaka 16 yıl boyunca takip altına alınmıştır. Bu çalışmaya göre pankreas kanserinde retinol ve kalsiyum etkilerinin etken olmadığı ancak ayarlanan D vitamininin pnkreas kanserinde etken olduğu belirtilmiştir (58).

Pankreastaki birçok dokuda D vitamininin efektif olduğu ve pankreas kanserinde 5 yıllık sağ kalım oranının % 5 den az olan kanser çeşitleri arasında bulunduğu belirtilmiştir. (57).

Yapılan çalışmalar sırasında, erkeklerde düşük fiziksel aktivite, serum kalsiyum seviyesi, retinol alımı ve düşük D vitamini arasında bağlantı olduğu belirtilmektedir. Ancak bu görüş henüz kanıtlanmamıştır. Kadınlarda böyle bir ilişkiden bahsedilmemektedir (60). 20 yıl boyunca takip edilen 575 pankreas kanseri vakaları

sonucunda, D vitamini ve pankreas kanseri arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir (61).

D vitamini pankreas kanserine anti proliferatif, apoptotik, prodiferansiyatif, antianjiyogenik, olduğu gibi meme kanseri prostat kanseri ve birçok kanser çeşidinde bu etkisinin ön planda olduğu belirtilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, pankreas kanseri riskinin, güneş ışınları ile ters, alkol ve sigara kullanımı ile doğrusal bir ilişkili olduğu bu etkenlerin arttıkça pankreas kanseri riskini de artacağı, kadınlarda ise alkol ve şekerin pankreas kanserinde pozitif yönde etken olduğu belirtilmiştir. Pankreas kanserinde insidansı yüksek olan ülkelerde serum 25(OH)D miktarı <30 ng/mL veya = 30 ng/mL, >30 ng/mL'den fazla çıktığı belirtilmiş olup yüksek enlemlerde yaşayanların güneş ışınlarına bağlı, serum D vitamini ile orantılı olarak pankreas kanseri insidansının yüksek olduğunu belirtmişlerdir (62).

Yapılan araştırmalar sırasında, pankreas adenokanserinin görülme sıklığı ülkeler arasında da değişiklik göstermektedir. Bu oran Japonya'da erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla % 40, Amerika Birleşik Devletlerinde görülen oran ise % 70 olarak tespit edilmiştir. Ölüm oranları ise kadınlarda 9/100.000 erkeklerde 12.5/100.000 olarak belirlenmiştir (56).

2.3.4. Akciğer kanseri

Akciğer kanserinin mortalite ve insidansı 20. yüzyıl. başlarında görülme sıklığı nadir iken, günümüzde görülme sıklığı ve mortalite oranı yükselmiştir. Sigara içme sıklığı ile paralel olarak, akciğer kanseri, kansere bağlı ölümler içerisinde ilk sırayı almıştır. Yapılan araştırmalar doğrultusunda, son 5 yıl içerisinde akciğer kanseri en sık ölümler arasında 5. sırayı alması beklendiği belirtilmiştir (2).

Sağlık Bakanlığı'nın sağlık kuruluşlarından aldığı veriler doğrultusunda, akciğer kanseri insidansı 11.5/100.0 olarak belirlenmiştir. Sigara kullanımı, akciğer kanserinde önemli rol oynamaktadır. Sigara içenlerde akciğer kanserine yakalanma oranı içmeyenlere göre 24 - 36 kat daha fazladır (2).

Yapılan araştırmalar doğrultusunda, akciğer kanserinde etken olan yaş, cinsiyet, yaşanan bölgenin enlemi, psikolojik aktivite, sigara kullanımı, genetiksel olarak ailesel akciğer kanseri oluşumunun yanında D vitamininin önemli olduğu belirtilmektedir.

Yapılan araştırmalara göre, akciğer kanserinde ölüm oranları ve teşhislerin karşılaştırılması sonucunda sonbaharda, kış aylarına oranla ölüm ve teşhis oranının % 15 azaldığı belirtilmiş olup güneş işığını çok alan bölgeler ve az alan bölgeler karşılaştırıldığında, güneş işığını düşük alan bölgelerdeki akciğer kanserlerindeki ölüm oranının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.

Farklı epidemiyolojik çalışmalarda, akciğer kanserinde D vitamininin olumlu etki gösterdiği g r lm ştir. Fareler üzerinde yapılan deneyde, $\alpha 1,25(\text{OH})\text{D}$ 'nin akciğer kanserinde kritik bir önemi olduğu, metastazı önlediği veya oluşumuna engel olduğu belirtilmiştir (67). $\alpha 1,25(\text{OH})\text{D}$ akciğer kanserinde immunsupressior olarak görev yapabileceği belirtilmiştir (68).

VDR, nükleer hormon reseptörlerinden biridir. Bu özelliğinden dolayı transkripsiyon faktörü gibi davranarak kanser hücrelerinde ve bu hücrelerin büyümesinde etkili olabilmektedir. Erken evredeki küçük hücreli akciğer kanserinde skuamoz hücreli karsinomlu hastaların hayatta kalım oranları ve VDR reseptör polimorfizmi arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir (69).

2.4. Kalsiyum

Canlılar için büyük önem taşıyan kalsiyumun % 99 kemiklerde ve dişlerde bulunur. Sağlıklı bir insanda, serum kalsiyum normal değerin altında ise hipokalsemi, normal değerin üstünde ise hiperkalsemi olarak belirtilmektedir. Kalsiyum, kanda albumine bağlanarak taşınır. Yetersiz miktarda alınması bağırsak emilim bozukluklarına neden olmaktadır.

Yapılan bir araştırma sonucunda, kolon içerisinde fazla bulunan yağ asitleri ve safra asitleri, kolon kanseri riskini artıracabileceği d ş nm ştir. Kalsiyum iyonları varlığında, yağ asidi iyonlarının toksik etkileri,    nmeyen sabun oluşturup yağ asitlerinin toksik etkilerini ortadan kaldıracabileceği belirtilmiştir (82).

Yetersiz güneş işığına maruz kalınması hipokalsemiye neden olmaktadır. Kalsiyum eksikliği çocuklarda raşizm, erişkinlerde osteomalaziye neden olur. Kan kalsiyum düzeyinin normal sınırlar içerisinde olması için yeteri kadar C ve D vitamininin bulunması gerekmektedir. Yine kalsiyumun düzenli fonksiyonu için kan fosfor düzeyinin de normal sınırlar içerisinde olması gerekmektedir.

Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan bir araştırma sırasında 420 hasta grubu yaş, cinsiyet, mevsimsel farklılıklar, bazal renal fonksiyonlar belirli bir düzeyde tutulmuş olup, bu hastaların serum kalsiyum, D vitamini ve parathormon düzeylerine bakılmış olup kalsiyum seviyeleri kontrol grubu ile belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir. Ancak paratiroid hormon düzeyleri meme kanserli hastalarda yüksek çıktığı gözlemlenmiş olup D vitamini düzeyleri diyet ile takviye D vitamini alınmasına rağmen hastaların %62'sinde optimal düzeyde %18'de yetersiz düzeyde olduğu tespit edilmiştir (70).

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar doğrultusunda, kalsiyumun epidermal growth faktör reseptörünü (EGFR) bloke ettiği, EGFR'nin bloke olması ile tümör büyüme faktöründe inhibisyonuna neden olduğu belirtilmiştir (71). Kalsiyum bu etkisini D vitamini ile birlikte gösterilmiş olup sonuç olarak D vitamini ve kalsiyumun anti kanser özelliğinden bahsedilmektedir. Bu özelliği farklılaşmayı uyarıcı, apoptozisi indükleyici ve proliferasyonu azaltıcı olarak belirtilmiştir (72).

D vitamini ve kalsiyum, inflamasyonu etkilediği bir epidemiyolojik çalışmada incelenmiş olup kolorektal kanserli hastalara 6 ay boyunca 2 U/gün kalsiyum, 800 IU/gün D vitamini verilmiş, sadece D vitamini alan hastalarda TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-8, ek kalsiyum alanlarda IL-6, IL-1 β azaldığı belirtilmiştir. (73).

Kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığında anti kanser ajanı olarak görev alan D vitamini, meme epitelyum hücrelerinin böbrek hücrelerinde olduğu gibi bazı enzimatik sisteme sahip olduğu belirtilmiş olup erken evredeki meme kanserinde, mortalite ve kanserin yayılması, 25-hidroksivitamin D ile ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir (74).

Aynı zamanda kanser mortalitesi ve insidansında serum D vitamini ve kalsiyum miktarının öneminden bahsedilmektedir (75). Yapılan başka bir çalışma esnasında diet ile alınan kalsiyum ve D vitaminin kolorektal kanser riskini azalttığı belirtilmiştir (76).

Prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan incelemeler sonucunda kalsiyum sensör reseptörü, östrojen reseptör alfa ve VDR, prostat glandlarındaki karsinogenesis ve proliferasyonda kalsiyum seviyesinin etkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma içerisinde VDR geni BSM I gen polimorfizmi ve özellikle Bb/BB genotipinin prostat kanserinde riskini arttırdığı belirtilmiştir (77).

VDR ve kalsiyum sensör reseptör polimorfizmi ve kolorektal kanser riski arasında yapılan bir çalışma sırasında VDR FOK 1 ve BSM geni araştırılmış FOK I geni arasında bir ilişki bulunamazken, BSM I gen polimorfizmi ve kolorektal kanser riski arasında bağlantı olabileceği belirtilmiştir. Japonya’da yapılan başka bir çalışma sırasında postmenapozal ve premenapozal kadınlar arasında D vitamini ve kalsiyumun meme kanseri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan başka bir araştırma sırasında, kalsiyum, D vitamini ve retinolün pankreatik kanser üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (78, 79, 80).

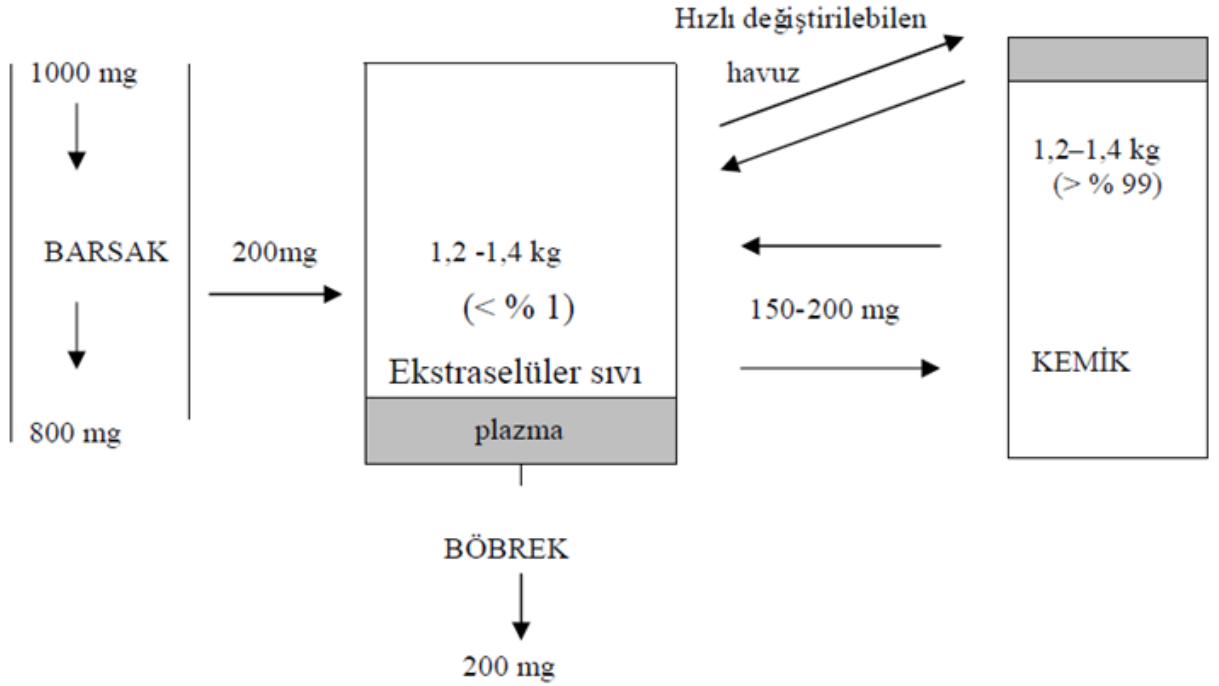
Meme kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışma sırasında kalsiyum, D vitamini ve PTH meme kanseri üzerinde etkili olduğu bulunmuş aynı çalışmada, premenapozal kadınların meme kanserli vakalarında serum kalsiyum düzeyleri ile pozitif ilişkili olduğu belirtilmiştir (81).

Epidemiyolojik çalışmaların büyük bir kısmı bağımsız etkilerinin yeterince ayrıştırılamamasına rağmen sürekli olarak kalsiyum ve D vitamininin yüksek alınımının düşük alıma göre kolorektal kanser ve adenom riskini % 20 - 30 azalttığını desteklemiştir. Bu her iki besin için doz-cevap ilişkisi üzerinde tutarlılık daha az bulunmuştur. Günlük alınan kalsiyumun 1000 mg/gün, üzerinde olmamak kaydı ile D vitamini miktarının en az 30 ng / ml düzeyine ulaşmak üzere 1000 - 2000 IU/gün alınması, kolorektal kanserin önlenmesi için önemli görülmüştür (72).

VDR BSM I gen polimorfizmi ve kalsiyumun kolorektal kanserinde de etkili olduğu belirtilmiştir. Bu etkilerini kalsiyum sensör reseptörü ve VDR ile gösterdiği belirtilmiştir (78).

6 aylık takipli bir çalışmada, kolorektal kanserli hastalara ek olarak 2 g/gün kalsiyum, 800 IU/gün D vitamini takviyesi verilmiş ve proinflamatuvar markerleri (CRP, TNF- α , IL-6,, IL-1 β , ve IL-8) ölçümü. 6 ay sonrasında IL-10 dışında diğer parametrelerin belirli ölçüde azaldığı belirtilmiştir. Bunlardan D vitamini verilen grupta CRP %32, TNF- α %13, IL-6 %32, IL-1 β %50, azalmış, kalsiyum verilen grupta IL-6 %32, IL-8 %11, IL-1 β %27 oranında azaldığı belirtilmiştir (73).

Kemik ve ekstrasellüler sıvı arasındaki kalsiyum bir denge halindedir (Şekil 9) (84).



Şekil-9 Normal kalsiyum mekanizması (84)

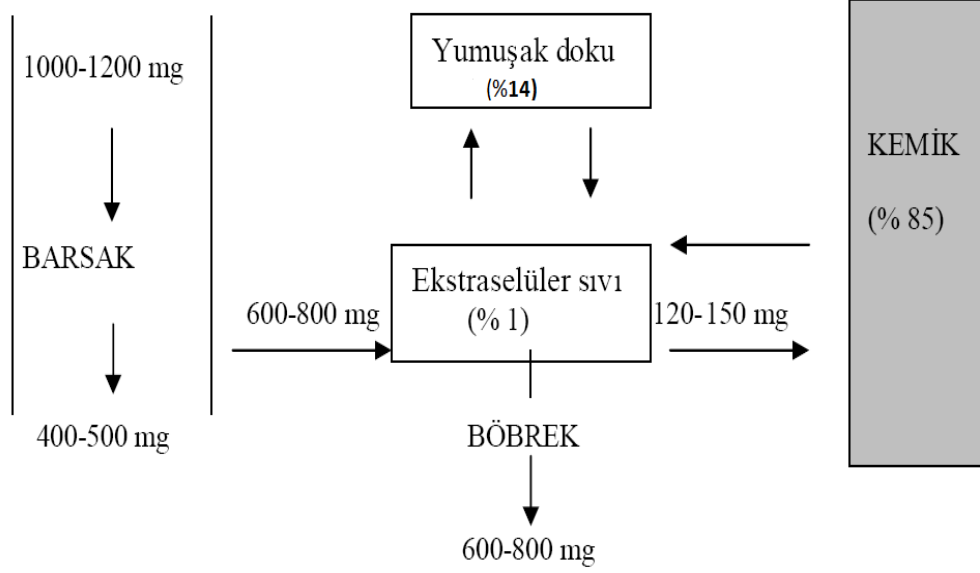
2.5. Fosfor

Fosfor, hücre içi sıvısı ana anyonudur. İnsan vücudunda en fazla bulunan 2. element olarak bilinmektedir ve vücutta bir denge halinde olması gerekmektedir (şekil 10). Lipidler, karbonhidratlar, proteinler ve diğer organik maddeler ile birleşerek fosfolipidlerin, nükleotid ve nükleik asitlerin, hücre membranı ve stoplazmasının bileşenleri arasında yer alarak enerji değişim ve depolanmasında önemli görevleri bulunmaktadır (84).

Fosforun, hem hücre içi hem hücre dışı fonksiyonları bulunur. Ancak ana deposu iskelet sistemidir. Fosfatın ATP ve diğer yüksek enerjili moleküllerde fosfat bağı olarak görevi büyüktür. Bu enerji nörolojik fonksiyon, kas kasılması, elektrolit transportu gibi birçok fonksiyonun yerine getirilmesinde görev almaktadır. Hücre içi fosfat, karbonhidrat, protein ve yağ ara metabolizmalarının hücre büyümesi ve gen transkripsiyonu görevleri bulunmaktadır (85).

Fosfora enerji üretimi, kalp kası kasılması, diş ve kemik oluşumu, hücre onarımı ve büyümesi, böbrek metabolizması, kas ve sinir hareketleri için gerek duyulmaktadır. Fosforun % 85'lik bir kısmı kemiklerde fosfat şeklinde depolanır. Fosforun emilimi bağırsaklardan sağlanır ve vücutta kalsiyum ile birlikte % 90 olmak üzere kalsiyum

trifosfat olarak, hidroksi apatit kristalleri ve kalsiyum fosfat şeklinde kemiklerde bulunurken, 0.03 – 0.04 oranındaki kısmı plazmada bulunur (84).



Şekil-10 Normal fosfor mekanizması (84)

Kandaki fosforun normal değerin üstündeki değerler hiperfosfatemi, altındaki değerler ise hipofosfatemi olarak değerlendirilir. Fosforun fonksiyonları ise oksijen taşınımı ve hidrojen pompalanması, hücre duvarının devamlılığının sağlanması, DNA ve RNA yapısında bulunur, ATP, GTP, ADP yapısına katılır.

3. MATERYAL METOD

3.1. Gereç ve Yöntemler

3.1.1. Araştırmanın tipi

Bu çalışma, 2010 Eylül ve 2012 Şubat ayları arasında, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesinde tedavi görmekte olan akciğer, kolon, meme ve pankreas kanser tanısı konmuş hastalar ve kontrol grubu arasında, serum kalsiyum, fosfor, D vitamini düzeyleri ve D vitamini FOK I ve BSM gen polimorfizminin incelenmesini amaçlayan bir çalışmadır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu 07/2010 tarihli ve 52 numaralı kararı ile Yerel Etik Kurul onayı almış, Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından T.F.11.19 numaralı proje ile desteklenmiştir.

3.1.2. Araştırmanın seyri

Araştırmanın seyrini, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesinde tedavi görmekte olan akciğer, kolon, meme ve pankreas kanseri tanısı konmuş hastalara sözlü ve yazılı olarak araştırmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan, bilgilendirilmiş onam formu imzalatılmış, 229 hasta ve 59 kontrol grubu oluşmaktadır.

3.1.3. Araştırmanın kriterleri

Araştırmaya dahil edilme ölçütleri;

1. Hasta grubu için, akciğer, kolon, meme ve pankreas kanseri tanılarından herhangi birini almış olması,
2. Kontrol grubu için, kendisinin veya 1. dereceden yakın akrabasının kanser tanısı almamış ve sağlıklı bireyler olması,
3. Yazılı bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olması.

Bu çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi, Merkez laboratuvarı, Temel Tıp Bilimleri Biyokimya Anabilim Dalı ve Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

3.1.4. Kanların alınması ve saklanması

Katılımcılardan, 12 saat açlıktan sonra, sabah aç karnına venöz kan alındı. Bireylerden toplamda 8 ml olmak üzere 4 tüp kan alındı. Bu örnekler, EDTA içermeyen 1 tüpe 2 ml, ve EDTA içeren 3 tüpe her biri 2'ser ml olmak üzere toplam 6 ml numune alınmıştır. EDTA içermeyen tüplere alınan kanlar, alındıktan sonra 30 dakika oda ısısında bekletilip, daha sonra 4000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek serum ve plazmalarına ayrıştırıldı. Ayrıştırılan örnekler, sonrasında endorf tüplerine porsiyonlanarak -80°C'de saklandı. Çalışma sırasında düz tüplerden kalsiyum, fosfor ve D vitamini düzeylerine bakıldı. Antikoagülan içeren tüplere ise toplamda 6 cc olmak üzere 3 tüp kan alındı. Kan alındıktan sonra -20°C'de saklandı. Bu kanlarda, DNA izole edilerek FOK I ve BSM gen polimorfizmi incelendi.

Çalışmaya katılan kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri, çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki bireyler ile orantılı olmasına dikkat edildi.

3.1.5. Çalışma tasarımı

Bu çalışmada, Gaziantep Üniversitesi Onkoloji Hastanesinde tedavi görmekte olan akciğer, kolon, meme ve pankreas kanseri tanısı konmuş 229 hasta ve 59 kontrol grubu olmak üzere, toplam 286 kişiden oluşan 5 grup oluşturuldu.

1. Grup: Akciğer Kanseri 36 - 85 yaş arası 63 kişi (55 erkek, 8 kadın)
2. Grup: Kolon Kanseri 24 - 83 yaş arası 58 kişi (38 erkek, 20 kadın)
3. Grup: Meme Kanseri 26 - 87 yaş arası 55 kişi (1 erkek, 54 kadın)
4. Grup: Pankreas Kanseri 34 - 77 yaş arası 51 kişi (42 erkek, 9 kadın)
5. Grup: Kontrol Grubu 23- 70 yaş arası 59 kişi (35 erkek, 24 kadın)

Hastalar seçilirken, patoloji tanısı onaylanmış, primerinin, belirlenen 4 kanser grubu (kolon, akciğer, pankreas, meme) içerisinde olması esas alındı. Kontrol grubunda aranılan kriterler arasında, kendisinin veya 1. dereceden yakınlarının, herhangi bir kanser teşhisi konulmaması esas alındı. Yaş ve cinsiyet açısından hasta grupları ile kontrol gruplarının orantılı olmasına dikkat edildi.

3.1.5.1. DNA eldesi

1.gün

EDTA'lı tüpler içerisinde bulunan kan örnekleri -20 °C'de çıkartılarak oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. Kan örnekleri, oda sıcaklığına geldikten sonra 15 ml'lik santrifüj tüplerine alınarak tüplerin üzerine örneklerin hacmi kadar saf su eklendi. Tüpler iyice altüst edildikten sonra 4000 devir/dakika'da 20 dakika santrifüj edildi. Tüplerin üst fazları pipetle çekilerek atıldı ve üzerine tekrar su eklendi. Bu işlem üç defa tekrar edildi. Üçüncü santrifüjün ardından, atılan sıvı kısmın yerine her bir tüpe 3 mL üreli parçalama çözeltisi eklenerek çözünmesi için tüpler 15 dk karıştırıldı. Ardından 400 µL % 20'lik SDS ve 100 µL 10 mg/mL proteinaz K eklenerek 37 °C'de 1 gece için inkübasyona bırakıldı.

2.gün

İnkübasyondan çıkarılan örneklere 2 mL 5M NaCl eklendi ve 10 - 15 dakika altüst edildi. Ardından üzerlerine 8 mL kloroform konularak 4000 devir/dakika'da 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda oluşan 3 kısımdan üstteki kısım temiz bir tüpe alınarak, üzerine hacmi kadar soğuk % 96'lık etil alkol eklendi. Alkol ilavesi ile çöken DNA'lar pipet ucu ile 1.5 mL'lik santrifüj tüpüne alınarak üzerlerine 1000 µL % 70'lik etil alkol eklendi. Tüpler 13000 devir/dakika'da 10 dakika santrifüj edilerek DNA'ların tüpün dibine yapışması sağlandı. Bu işlem 3 kez tekrar edildi. En son santrifüj işleminden sonra, alkol dikkatli bir şekilde döküldü. Tüplerin dibine yapışması sağlanan DNA'lar vakumlu kurutucuda yarım saat bekletildi ve üzerlerine gerekli miktarlarda steril distile su eklendi. Birkaç gün +4°C' de bekletilerek çözünmesi sağlanan DNA'lar saklanmak üzere -20°C' lik derin dondurucuya kaldırıldı

3.1.5.2. Real Time PCR ile polimorfizmlerin tespiti

3.1.5.2.1. BSMI

BSMI (rs2228570 T>C) bölgesi 100 uM Constant primer 5'-GTGGCCTGCTTGCTGTTC-3' ve 100 µM STA primer 5'-GCCGCCATTGCCTCC-3' ve TE buffer kullanılarak 10X STA Primeri (500 nM) hazırlandı. STA mixi:

Qiagen 2X Multiplex PCR Master Mix

(Cat. No. 206143): 140 µL

10X STA Primeri: 28 µl

Hazırlanan mix her hasta için 3 µl plate dağıtıldı üzerine 2 ul DNA ilave edildi. 15 dak. 95 °C’de, 14 siklus 5 sn. 96 °C, 4 dakika 60 °C olacak şekilde pcr şartlarına tabi tutuldu. 50 uL TE Buffer eklenerek STA DNA’ları dilüe edilerek daha sonraki aşamalarda kullanılmak üzere -20 °C’de muhafaza edildi.

3.1.5.2.2. FOK1 Pre-amplifikasyon

FOK1 (rs1544410G>A) bölgesi 100 µM Constant primer 5’-GCCCAGTTCACGCAAGAG-3’

ve 100 uM STA primer 5’-CCACAGACAGGCCTGC-3’ ve TE buffer kullanılarak 10X STA Primeri (500 nM) hazırlandı. STA mixi:

Qiagen 2X Multiplex PCR Master Mix (Cat. No. 206143): 140 µL

10X STA Primeri: 28 µl

Hazırlanan mix her hasta için 3 µl plate dağıtıldı üzerine 2 ul DNA ilave edildi. 15 dak. 95 °C’de, 14 siklus 5 sn. 96 °C, 4 dakika 60 °C olacak şekilde uygun PCR koşulları AB Applied Biosystems Veriti 96-Well Thermal Cycler cihazı kullanılarak PCR şartlarına tabi tutuldu. 50 uL TE Buffer eklenerek STA DNA’ları dilüe edilerek daha sonraki aşamalarda kullanılmak üzere -20 °C’de muhafaza edildi.

3.1.5.3. Real Time PCR

3.1.5.3.1. BSMI

BSMI (rs2228570 T>C) bölgesi 100 uM Short primer 5’-CGCCGCCATTGCCTCCA-3’

ve 100 µM Long primer 5’-TGCCGCCTGCCTGCGCGCCATTGCCTCCG-3’ 100 µM Constant primer 5’-GTGGCCTGCTTGCTGTTC-3’ ve % 25 Tween 20 kullanılarak S4L1 (4 µM Short Primer, 1 µM Long Primer, 2 µM Constant Primer) primeri hazırlandı. PCR için mix hazırlandı.

2X TaqMan® Gene Expression Master Mix.....: 440 µL

(Applied Biosystems, PN 4369016)

20X EvaGreen®: 44 µL

(Biotium, Inc., PN 31000)

Su.....: 22 µL

10 µl PCR mixine 4.4 µl dilüe STA DNA'sı eklenir. Hazırlanan mixden 5 ul alınarak üzerine 4 µl S4L1 primeri eklenir ve 96'lık plate pipetlenir LightCycler® 480 Real-Time PCR System kullanılarak uygun RT-PCR koşulları uygulanır. VDR BSM geni RealTime-PCR koşulları tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. VDR BSM geni Real Time-PCR koşulları

			2 SİKLUS		38 SİKLUS	
SICAKLIK	70°C	95°C	96°C	58°C	96°C	58°C
ZAMAN	20 dakika	10 dakika	1 saniye	6 dakika	1 saniye	1 dakika

3.1.5.3.2. FOK1

FOK1 (rs1544410G>A) bölgesi 100 µM Short primer:

5'-CGCACAGACAGGCCTGCA-3' ve 100 uM Long primer:

5'-TGCCGCCTGCCTGCGCAGACAGGCCTGCG-3' 100 µM Constant primer:

5'-GCCCAGTTCACGCAAGAG-3' ve % 25 Tween 20 kullanılarak S4L1 (4 µM Short Primer, 1 µM Long Primer, 2 µM Constant Primer) primeri hazırlandı. PCR için mix hazırlandı.

2X TaqMan® Gene Expression Master Mix.....: 440 µL

(Applied Biosystems, PN 4369016)

20X EvaGreen®: 44 µL

(Biotium, Inc., PN 31000)

Su.....: 22 µL

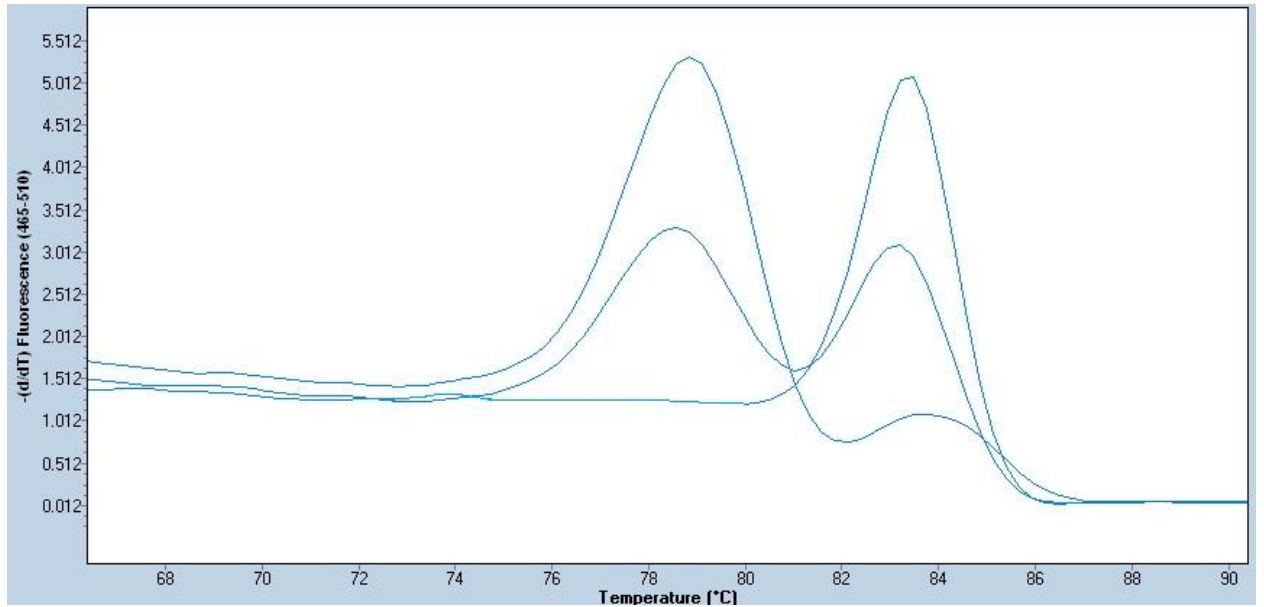
10 µl PCR mixine 4.4 µl dilüe STA DNA'sı eklenir. Hazırlanan mixden 5 ul alınarak üzerine 4 µl S4L1 primeri eklenir ve 96'lık plate pipetlenir LightCycler® 480 Real-Time PCR System kullanılarak uygun RT-PCR koşulları uygulanır. VDR FOK 1 geni Real Time-PCR koşulları tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. VDR FOK1 geni Real-Time PCR koşulları

			2 SİKLUS		38 SİKLUS	
SICAKLIK	70°C	95°C	96°C	58°C	96°C	58°C
ZAMAN	20 dakika	10 dakika	1 saniye	6 dakika	1 saniye	1 dakika

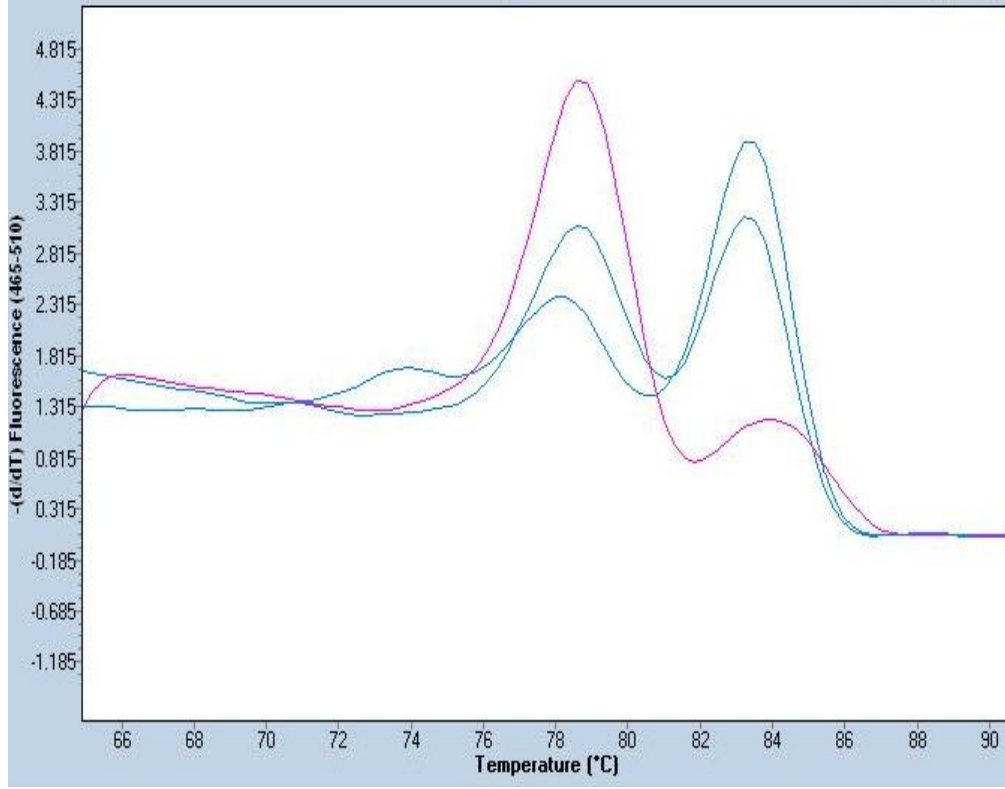
3.1.5.4. Analiz:

BSMI (rs2228570 T>C) BÖLGESİ:



Şekil 11. Örneklerin BSMI (rs2228570 T>C) bölgesine ait SNP sonuçları

FOK1 (rs1544410G>A) BÖLGESİ:



Şekil 12. Örneklerin FOK1 (rs1544410G>A) bölgesine ait SNP sonuçları

Örneklerin FOK 1 (rs1544410G>A) (şekil 12) ve BSMI (rs2228570 T>C) bölgesine ait SNP sonuçları (şekil 11) bölgesine ait SNP sonuçları verilmiştir.

3.1.6. D vitamini Çalışma Prensibi

D vitamini, ARCHITECT i Sistemi'nde, ticari kit kullanılarak immünkemilüminesan yöntem ile ölçümü yapılmıştır.

ARCHITECT 25-OH D vitamini tetkiki, Chemiflex olarak adlandırılan esnek tetkik protokolleriyle CMIA teknolojisini kullanarak insan serumu ve plazmasında D vitamininin kantitatif tespitinde bir örnek ön hazırlığını içeren geciktirilmiş tek adımlı bir immünotekniktir.

Örnek ve ön işlem reaktifi birleştirir. Ön işlenmiş örneğin bir aliquotu, bir reaksiyon karışımını oluşturmak için tekik dilüenti ve paramanyetik anti-D vitamini kaplı mikropartiküller ile birleştirilir. Örnekte mevcut D vitamini, anti-D vitamini kaplı

mikropartiküllere tutunur. İnkübasyondan sonra bir biotinleşmiş D vitamini anti-Biotin akradinium etiketli konjugat bileşeni reaksiyon karışımına eklenir ve anti-D vitamini kaplı mikropartiküllerin boş bağlanma bölgelerine tutunur. Yıkamadan sonra pre-trigger ve trigger çözeltileri reaksiyon karışımına ilave edilir. Elde edilen kemilüminesan relatif ışık üniteleri (RLU'lar) olarak ölçülür. Örnekteki D vitamini miktarı ve ARCHITECT i SYSTEM optik sistemleri ile tespit edilen RLU'lar arasında dolaylı bir ilişki bulunmaktadır.

D vitamininin ölçüm aralığı: 8.0 ng/mL - 160.0 ng/mL veya 20.0 nmol/L – 400.0 nmol/L olarak belirlenmiştir.

3.1.7. Kalsiyum testi çalışma prensibi

Kalsiyum testi, ARCHITECT cSystems ve AEROSET System'inde ticari kit kullanılarak, spektrofotometrik yöntem ile çalışılmıştır.

Arsenazo-III renklendiricisi bir mavi mor bileşeni oluşturmak üzere kalsiyum ile bir asit solüsyonunda reaksiyona girer. Geliştirilen renk 660 nm'de ölçülür ve numunedeki kalsiyum konsantrasyonuna orantılıdır.

Kalsiyum testi referans aralıkları:

Yetişkinler için: 8.4 mg/dL - 10.2 mg/dL veya 2.10 mmol/L - 2.55 mmol/L

Çocuklar için: 2 ila 12 yaş: 8.8 – 10.8 mg/dL veya 2.20 - 2.70 mmol/L

3.1.8. Fosfor testi çalışma prensibi

Fosfor testi ARCHITECT cSystems ve AEROSET System'inde ticari kit kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile çalışılmıştır.

İnorganik fosfat, bir heteropoliasit kompleksi oluşturmak için amonyum molibdat ile reaksiyona girer. Bir surfaktanın kullanılması proteinsiz bir filtratın hazırlanma gereksinimini ortadan kaldırır. 340 nm'deki absorbans, örnekteki inorganik fosfor düzeyi ile doğrudan orantılıdır.

Fosfor testi referans aralıkları: 2.3 mg/dL – 4.7 mg/dL olarak belirlenmiştir.

3.1.9. Etik kurul izni

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Yerel Kurul'una sunulmuş 07.07.2010 tarih ve 52 nolu kararı ile Yerel Etik Kurul onayı almıştır.

3.1.10. İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluk kontrolünde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip değişkenlerin 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Risk faktörlerinin saptanmasında lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak frekans, yüzde ve ortalama±std. sapma değerleri verilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS for Windows version 11.5 paket programı kullanılmış ve $P \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

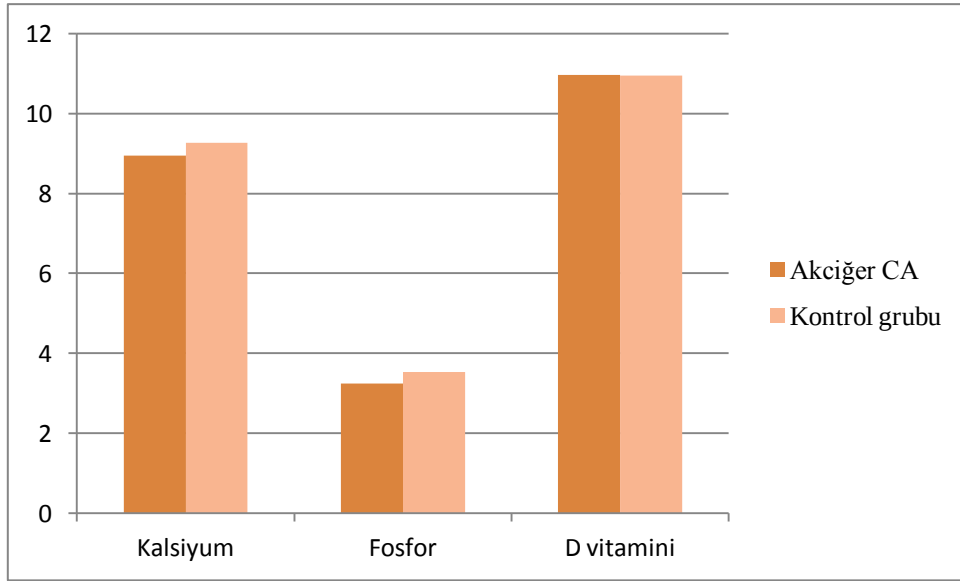
Çalışmaya toplam 229 kanser tanısı (akciğer, kolon, meme, pankreas kanseri) olan kadın ve erkek hasta, 59 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 288 kişi dahil edildi. Hasta grupları 63 akciğer kanseri, 58 kolon kanseri, 55 meme kanseri, 53 pankreas kanseri ve 59 kontrol grubundan oluşmaktadır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 54.71 ± 8.60 yıl, akciğer kanseri hastalarının yaş ortalaması 60.41 ± 11.42 yıl, kolon kanseri hastalarının yaş ortalaması 55.00 ± 14.48 yıl, meme kanseri hastalarının yaş ortalaması 50.70 ± 13.17 yıl, pankreas kanseri hastalarının yaş ortalaması 61.98 ± 12.52 yıl olarak tespit edilmiştir (tablo 6).

Tablo 6. Çalışma ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametreleri (Ortalama $\pm$ SD)

GRUP	YAŞ (yıl)	D VİTAMİNİ (ng/mL)	FOSFOR (mg/dL)	KALSİYUM (mg/dL)
Kontrol (n=59)	54.71 $\pm$ 8.60	10.94 $\pm$ 5.28	3.53 $\pm$ 0.57	9.27 $\pm$ 0.53
Akciğer CA (n=63)	60.41 $\pm$ 11.42	10.97 $\pm$ 5.60	3.25 $\pm$ 0.70	8.95 $\pm$ 1.41
Kolon CA (n=58)	55.00 $\pm$ 14.48	10.04 $\pm$ 5.04	3.56 $\pm$ 0.94	9.38 $\pm$ 0.97
Meme CA (n=55)	50.70 $\pm$ 13.17	9.85 $\pm$ 2.71	3.44 $\pm$ 0.66	9.21 $\pm$ 0.80
Pankreas CA (n=53)	61.98 $\pm$ 12.52	8.94 $\pm$ 6.00	3.34 $\pm$ 0.75	8.52 $\pm$ 0.92

Çalışmamız sırasında;

Akciğer kanseri serum fosfor düzeyleri (3.25 ± 0.70), ve kontrol grubu serum fosfor düzeyleri (3.53 ± 0.57) arasında inceleme yapılmış olup, kontrol grubu fosfor düzeyleri yüksek çıkmış ve anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p= 0.02$) (Şekil 13).



Şekil-13 Akciğer kanseri ve kontrol grubu serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları

Kontrol grubu ve akciğer kanseri arasında, VDR FOK I geni, CC, CT, TT allelleri ve hasta oranları verilmiştir. Buna göre;

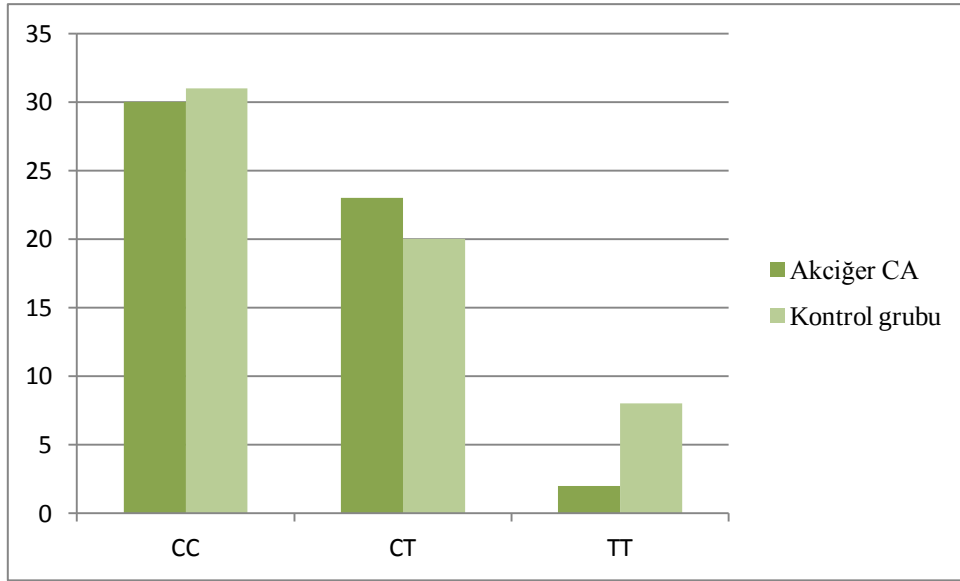
VDR FOK I geni CC alleli, kontrol grubunda % 54.5, akciğer kanserinde % 52.5 oranda çıkmıştır (Şekil 14).

VDR FOK I geni CT alleli, kontrol grubunda % 41.8, akciğer kanserinde % 33.9 oranda çıkmıştır (Şekil 14)

VDR FOK I geni TT alleli, kontrol grubunda % 3.6, akciğer kanserinde % 13.6 oranda çıkmıştır (Şekil 14).

Bizim yaptığımız çalışmada, akciğer kanseri ile kontrol grubu arasında VDR FOK I geni lojistik regresyon modeline göre anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p= 0.042$) (şekil 14).

% 95 güven aralığında, VDR FOK I geni, hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında TT allell frekansı, CC allel frekansına göre 31.19 kat fazla çıkmıştır. VDR FOK I gen oranları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.03$) (şekil 14).



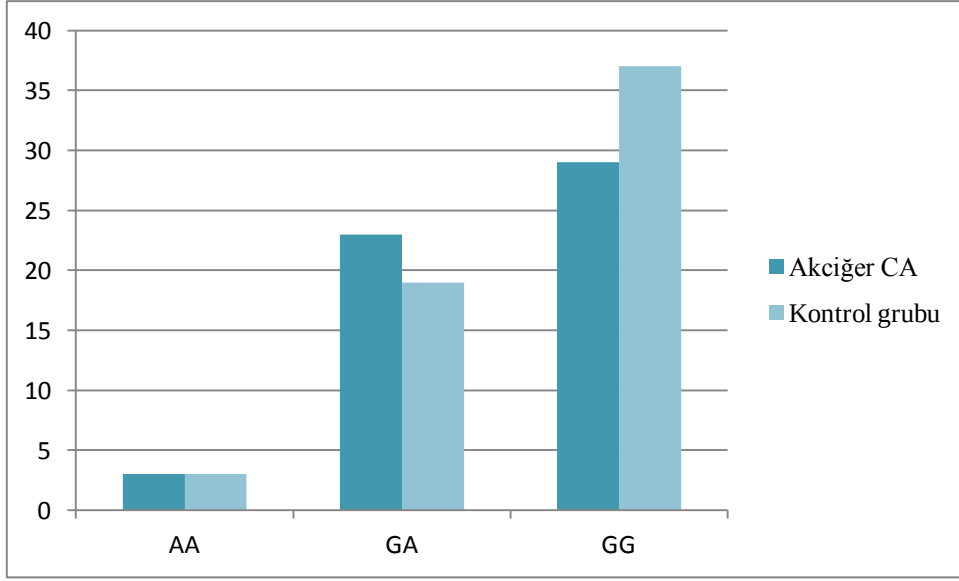
Şekil-14 Akciğer kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı

VDR BSM geni AA alleli, kontrol grubunda % 5.5, akciğer kanserinde % 5.1 oranda çıkmıştır (Şekil 15).

VDR BSM geni GA alleli, kontrol grubunda % 41.8, akciğer kanserinde % 32.2 oranda çıkmıştır (Şekil 15).

VDR BSM geni GG alleli, kontrol grubunda % 52.7, akciğer kanserinde % 62.7 oranda çıkmıştır (Şekil 15).

Akciğer kanseri ve kontrol grubu, VDR BSM geni, GG/AA allel oranları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.04$). Akciğer kanseri, kontrol grubuna oranla % 95 güven aralığında, GG alleli AA allele oranla 0.172 kat daha fazla çıkmış olup anlamlı bir farklılık gözlemlenmiştir ($p=0.04$) (şekil 15).

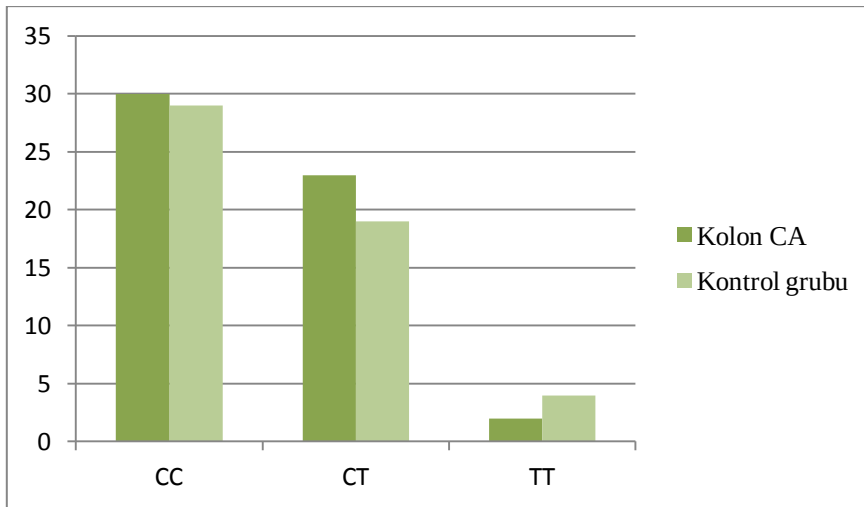


Şekil-15 Akciğer kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-AG-G allelleri dağılımı

VDR FOK I geni CC alleli, kontrol grubunda % 54.5, kolon kanserinde % 55.8 oranda çıkmıştır (Şekil 16).

VDR FOK I geni CT alleli, kontrol grubunda % 41.8, kolon kanserinde % 36.5 oranda çıkmıştır (Şekil 16).

VDR FOK I geni TT alleli, kontrol grubunda % 3.6, kolon kanserinde % 7.7 oranda çıkmıştır (Şekil 16).

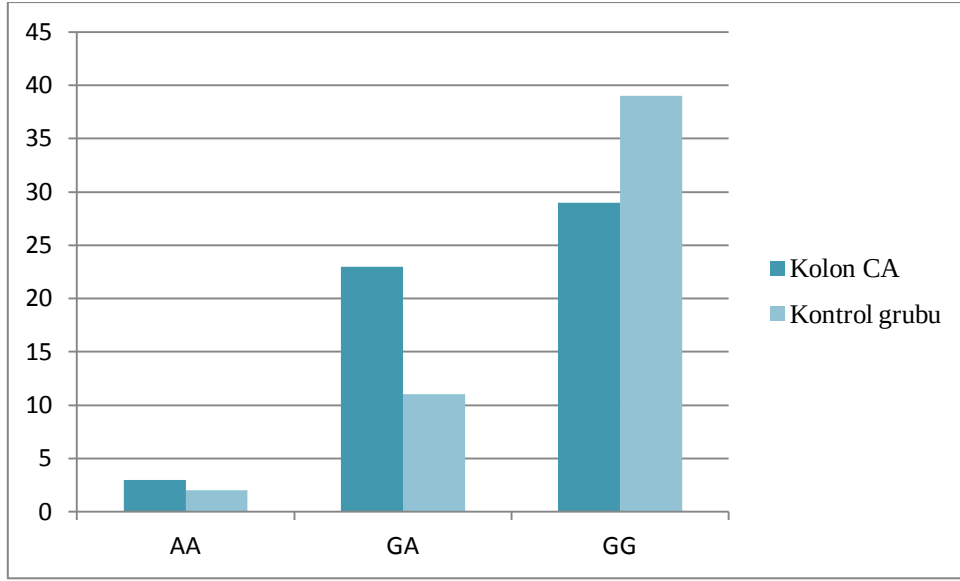


Şekil-16 Kolon kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı

VDR BSM geni AA alleli, kontrol grubunda % 5.5, kolon kanserinde % 3.8 oranda çıkmıştır (Şekil 17).

VDR BSM geni GA alleli, kontrol grubunda % 41.8, kolon kanserinde % 21.2 oranda çıkmıştır (Şekil 17).

VDR BSM geni GG alleli, kontrol grubunda % 52.7, kolon kanserinde % 75.0 oranda çıkmıştır (Şekil17).

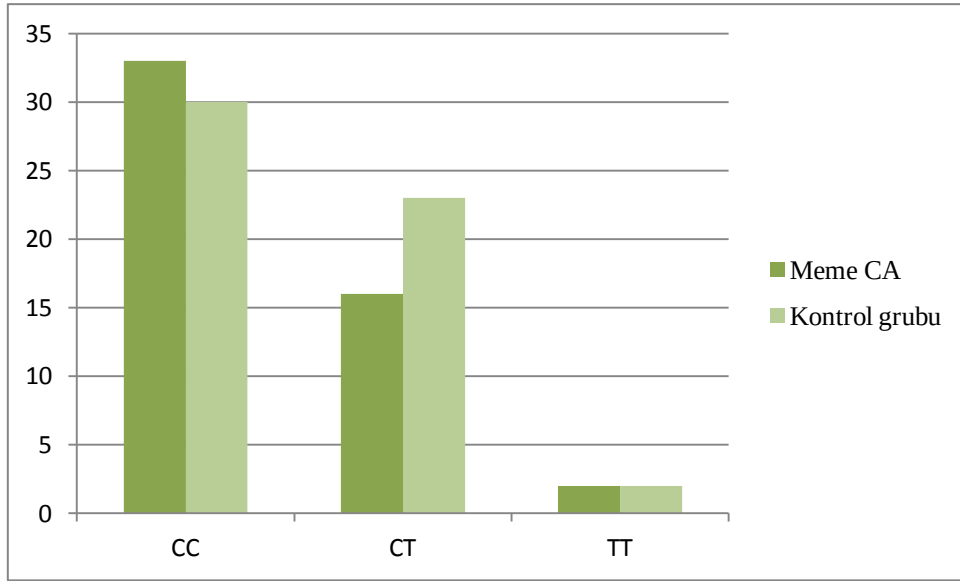


Şekil-17 Kolon kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı

VDR FOK I geni CC alleli, kontrol grubunda % 54.5, meme kanserinde % 64.7 oranda çıkmıştır (Şekil 18).

VDR FOK I geni CT alleli, kontrol grubunda % 41.8, meme kanserinde % 31.4 oranda çıkmıştır (Şekil 18).

VDR FOK I geni TT alleli, kontrol grubunda % 3.6, meme kanserinde % 3.9 oranda çıkmıştır (Şekil 18).



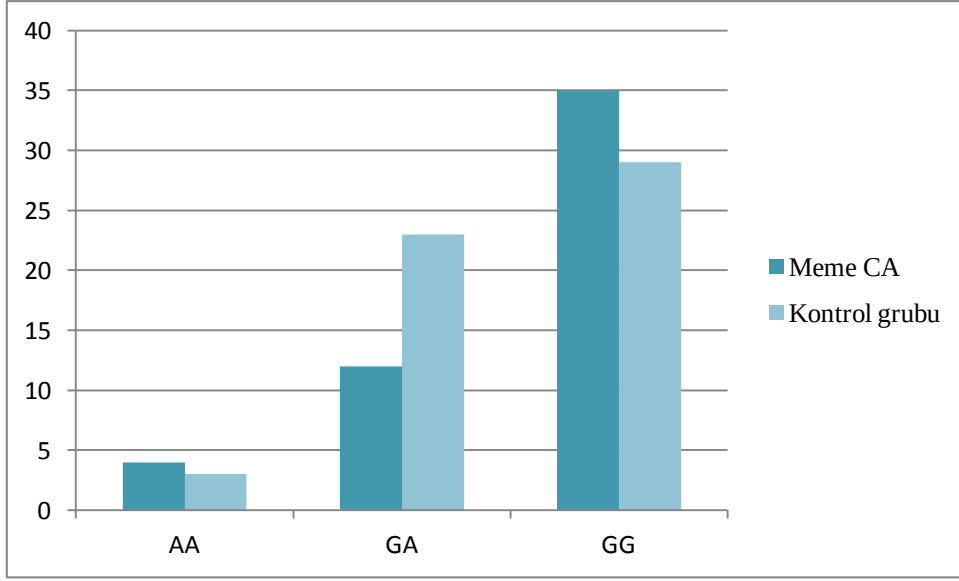
Şekil-18 Meme kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı

VDR BSM geni AA alleli, kontrol grubunda % 5.5, meme kanserinde % 7.8 oranda çıkmıştır (Şekil 19).

VDR BSM geni, GA alleli, kontrol grubunda % 41.8, meme kanserinde % 23.5 oranda çıkmıştır (Şekil 19).

VDR BSM geni, GG alleli, kontrol grubunda % 52.7, meme kanserinde % 68.6 oranda çıkmıştır (Şekil 19).

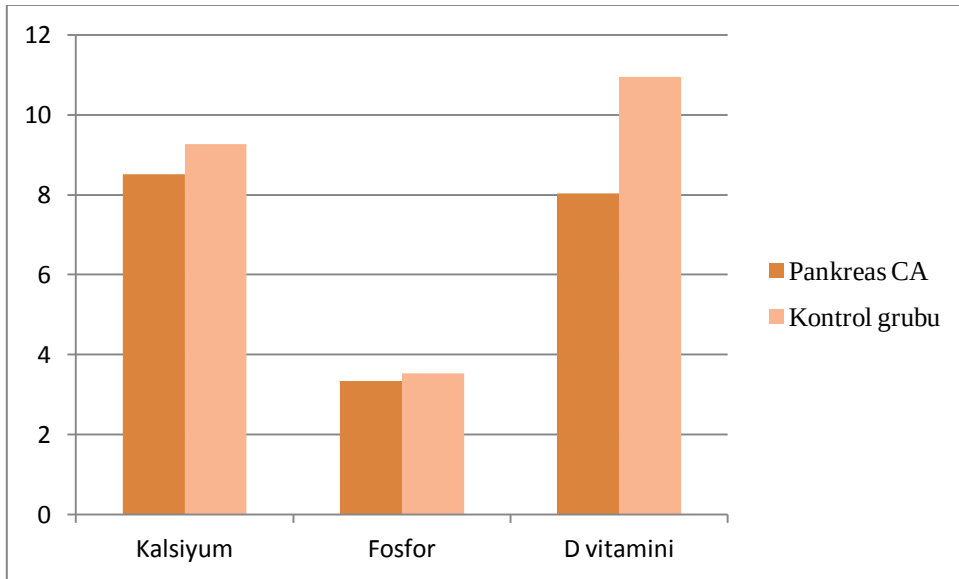
%95 güven aralığında, VDR BSM geni meme kanseri ve kontrol grubu, lojistik regresyon modeline göre karşılaştırıldığında, anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.038$). Yine aynı grup içerisinde VDR BSM geni GA/GG allelleri frekansları anlamlı bulunmuştur ($p=0.012$). Meme kanseri, kontrol grubuna oranla % 95 güven aralığında, VDR BSM geni GA alleli GG alleleline oranla 0.24 kat daha fazla çıkmıştır ($p=0.012$) (şekil 19).



Şekil-19 Meme kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.

Kontrol grubunun kalsiyum düzeyi pankreas kanserli hastalara % 95 güven aralığının da 0.132 kat daha fazla çıkmıştır ($p=0.01$).

Pankreas kanseri serum D vitamini düzeyleri (8.04 ± 6.00) ve kontrol grubu serum D vitamini düzeyleri (10.94 ± 5.28) arasında belirgin bir farklılık saptanmıştır ($p=0.04$) (Şekil 20).

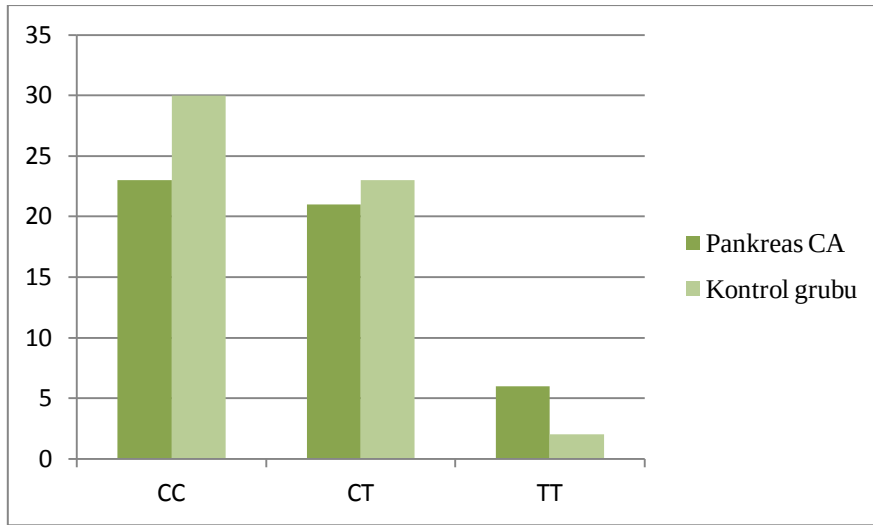


Şekil-20 Pankreas kanseri ve kontrol grubu serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.

VDR FOK I geni CC alleli, kontrol grubunda % 54.4, pankreas kanserinde % 46.0 oranda çıkmıştır (Şekil 21).

VDR FOK I geni CT alleli, kontrol grubunda % 41.8, pankreas kanserinde % 42.0 oranda çıkmıştır (Şekil 21).

VDR FOK I geni TT alleli, kontrol grubunda % 3.6, pankreas kanserinde % 12.0 oranda çıkmıştır (Şekil 21).

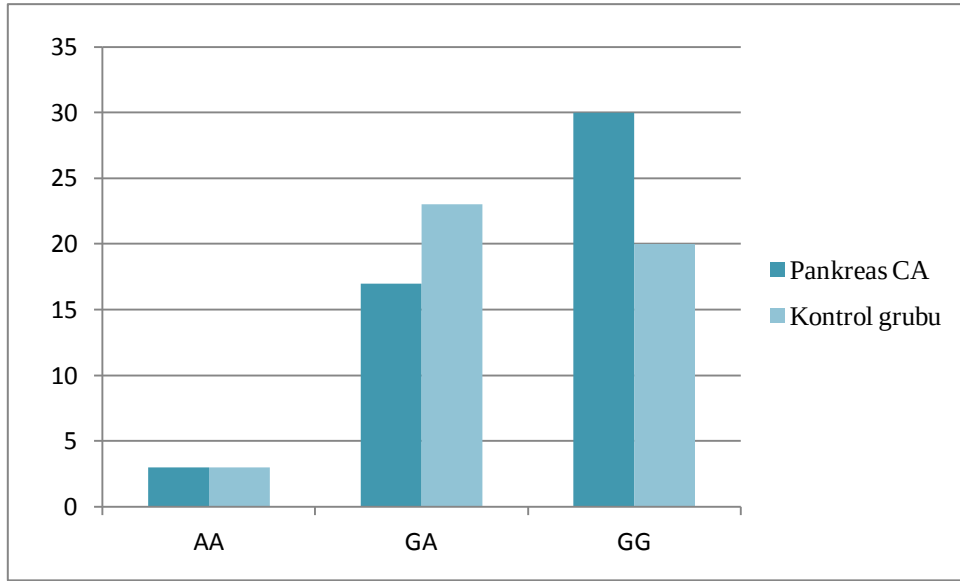


Şekil-21 Pankreas kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı

VDR BSM geni, AA alleli, kontrol grubunda % 5.5, pankreas kanserinde % 6.0 oranda çıkmıştır (Şekil 22).

VDR BSM geni, GA alleli, kontrol grubunda % 41.8, pankreas kanserinde % 34.0 oranda çıkmıştır (Şekil 22).

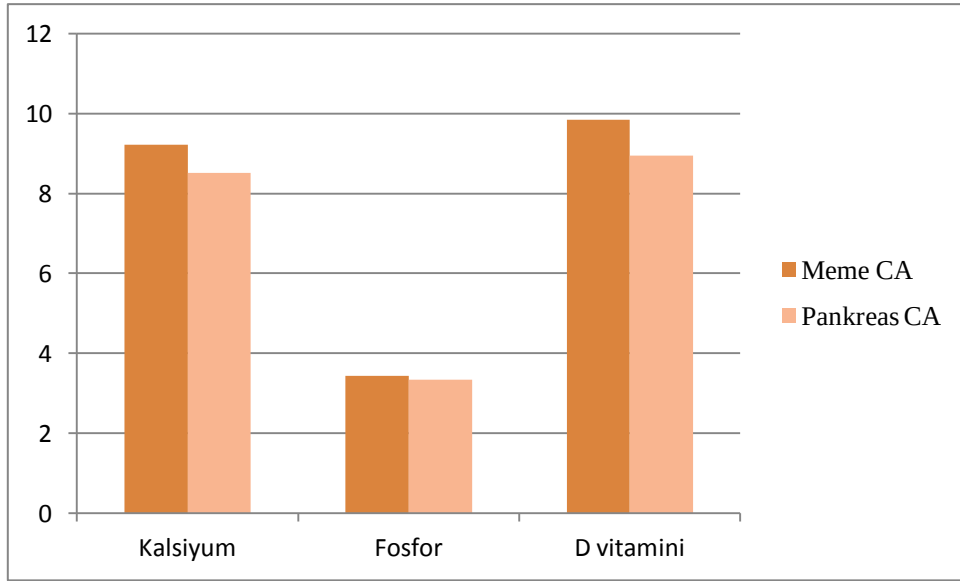
VDR BSM geni, GG alleli, kontrol grubunda % 52.7, pankreas kanserinde % 60.0 oranda çıkmıştır (Şekil 22).



Şekil-22 Pankreas kanseri ve kontrol grubu hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı

Pankreas kanseri serum kalsiyum düzeyleri (8.52 ± 0.92) ve meme kanseri serum kalsiyum düzeyleri (9.21 ± 0.80) arasında, meme kanseri serum kalsiyum düzeylerinin belirgin bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir (Şekil 23).

Pankreas kanseri hastaların serum kalsiyum düzeyleri, meme kanseri hastaları serum kalsiyum düzeylerine oranla % 95 güven aralığında 0.408 kat daha düşük çıkmıştır ($p=0.005$) (Şekil23).



Şekil-23 Meme kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ile D vitamini laboratuvar bulguları

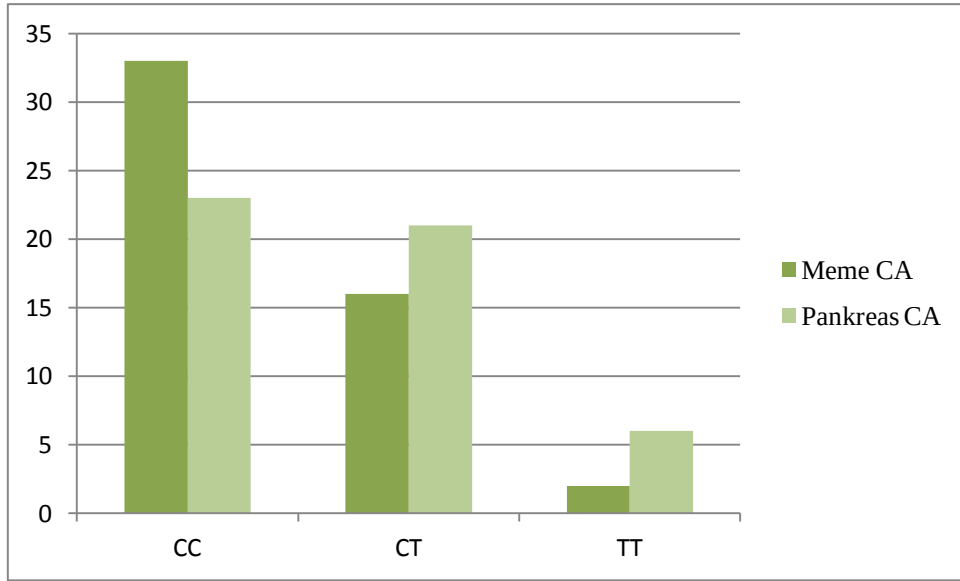
VDR FOK I geni, CC alleli, meme kanserinde % 64.7, pankreas kanserinde % 46.0 oranda çıkmıştır (Şekil 24).

VDR FOKI geni, CT alleli, meme kanserinde % 31.4, pankreas kanserinde % 42.0 oranda çıkmıştır (Şekil 24).

VDR FOKI geni, TT alleli, meme kanserinde % 3.9, pankreas kanserinde % 12.0 oranda çıkmıştır (Şekil 24).

% 95 güven aralığında, VDR FOK I geni meme kanserli ve pankreas kanserli hastalarda lojistik regresyon modeline göre karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki ($p=0.025$), aynı grup içerisinde, CT/CC allell oranları, pankreas kanserine göre 3.4 kat daha fazla çıkmış olup anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır ($p=0.045$) (Şekil 24).

% 95 güven aralığında meme kanserli hastaların VDR FOK I geni, TT/CC allell oranları, pankreas kanserli hastalara göre 10.6 kat daha fazla çıkmış olup anlamlı sonuca ulaşılmıştır ($p=0.021$) (Şekil 24).

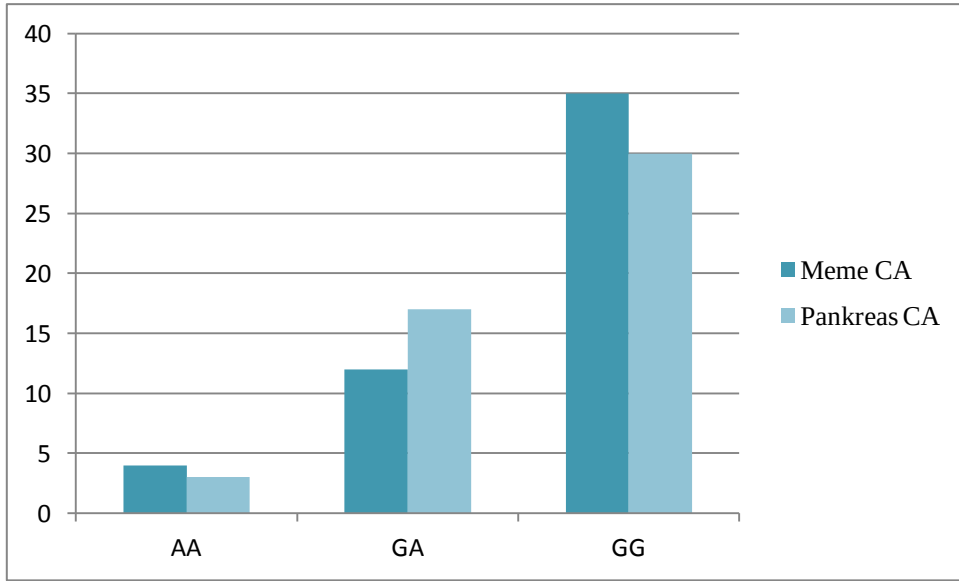


Şekil-24 Meme kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOKI geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.

VDR BSM geni AA alleli, meme kanserinde % 7.8, pankreas kanserinde % 6.0 oranda çıkmıştır (Şekil 25).

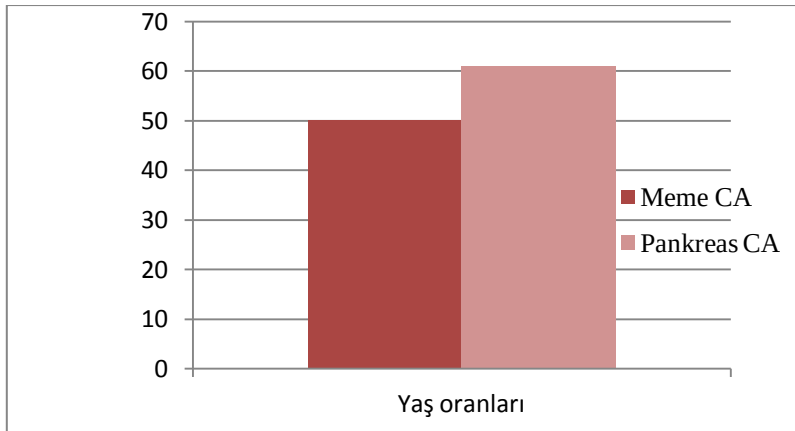
VDR BSM geni GA alleli, meme kanserinde % 23.5, pankreas kanserinde % 34.0 oranda çıkmıştır (Şekil 25).

VDR BSM geni GG alleli, meme kanserinde % 68.6, pankreas kanserinde 60.0 oranda çıkmıştır (Şekil 25).



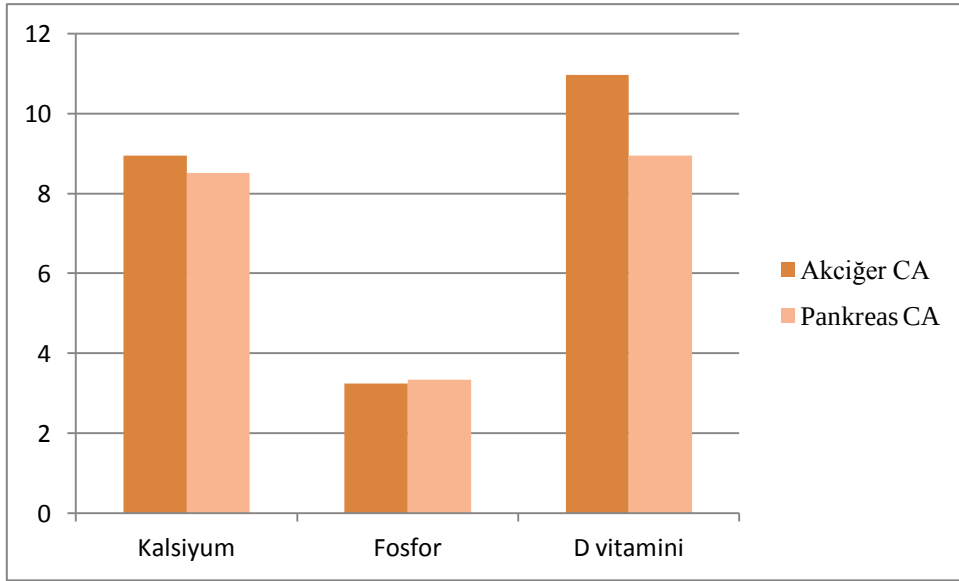
Şekil-25 Meme kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı.

Pankreas kanseri ve meme kanseri hasta yaş oranları arasında belirgin bir fark gözlemlenmiş olup verilere göre pankreas kanseri grubunun yaş oranlarının, meme kanseri yaş grubuna oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.001$) (Şekil 26).



Şekil-26 Pankreas kanseri ve meme kanseri hasta yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Pankreas kanseri serum D vitamini düzeylerinin (8.94 ± 6.00), akciğer kanseri serum D vitamini düzeyine (10.97 ± 5.60) oranla daha düşük çıkmıştır. % 95 güven aralığında, akciğer kanserli hastaların serum D vitamini düzeyleri, pankreas kanserli hastalara oranla 0.835 kat daha fazla çıktığı gözlemlenmiştir ($p=0.008$) (şekil 27).

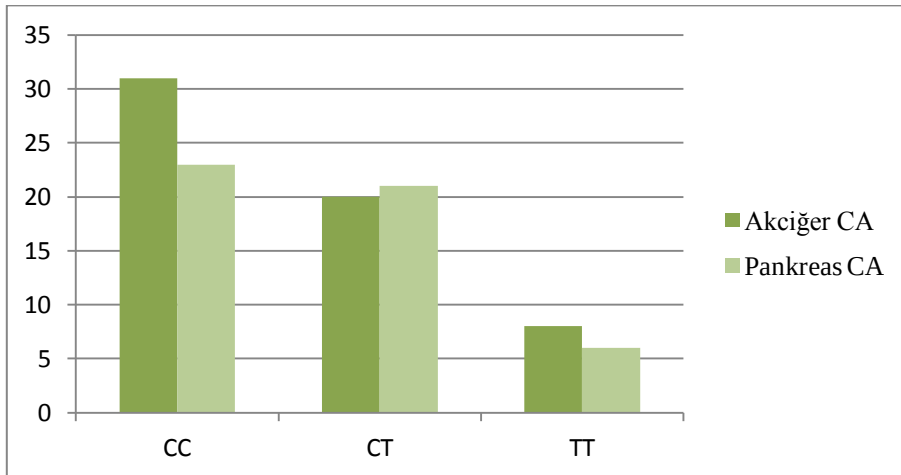


Şekil-27 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları

VDR FOK I geni, CC alleli, akciğer kanserinde % 52.5, pankreas kanserinde % 46.0 oranda çıkmıştır (Şekil 28).

VDR FOK I geni, CT alleli, akciğer kanserinde % 33.9, pankreas kanserinde % 42.0 oranda çıkmıştır (Şekil 28).

VDR FOK I geni, TT alleli, akciğer kanserinde % 13.6, pankreas kanserinde % 12.0 oranda çıkmıştır (Şekil 28).

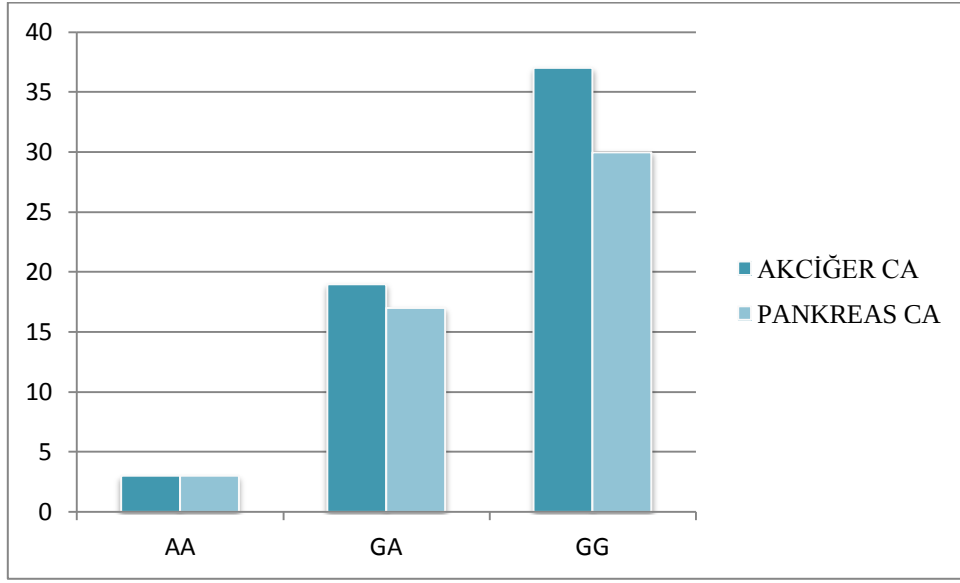


Şekil-28 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı

VDR BSM geni AA alleli, akciğer kanserinde % 5.1, pankreas kanserinde % 6.0 oranda çıkmıştır (Şekil 29).

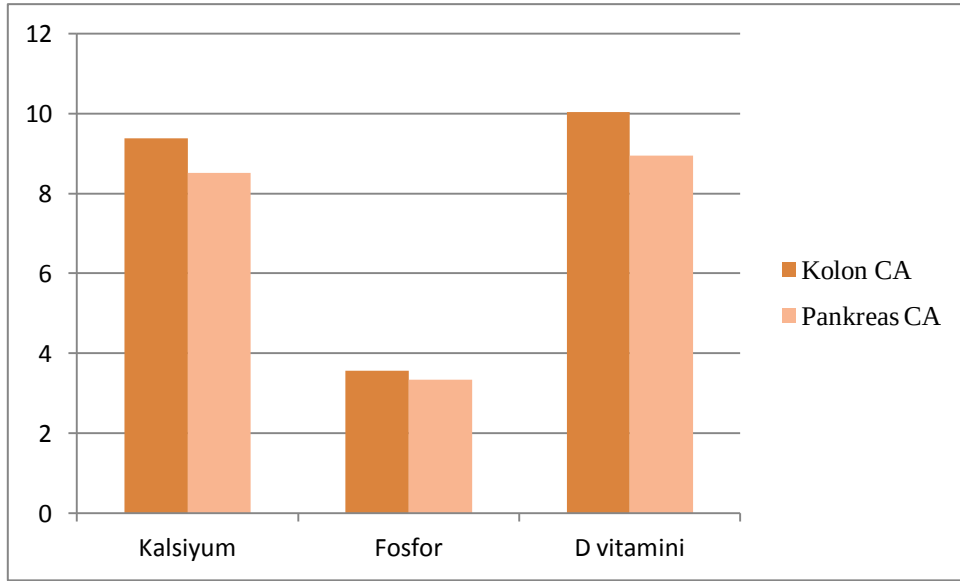
VDR BSM geni GA alleli, akciğer kanserinde % 32.0, pankreas kanserinde % 34.0 oranda çıkmıştır (Şekil 29).

VDR BSM geni GG alleli, akciğer kanserinde % 62.7, pankreas kanserinde %60.0 oranda çıkmıştır (Şekil 29).



Şekil-29 Akciğer kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı

Pankreas kanseri serum kalsiyum düzeyleri (8.52 ± 0.92) ve kolon kanseri serum kalsiyum düzeyleri (9.38 ± 0.97) arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p=0.001$) (Şekil 30).

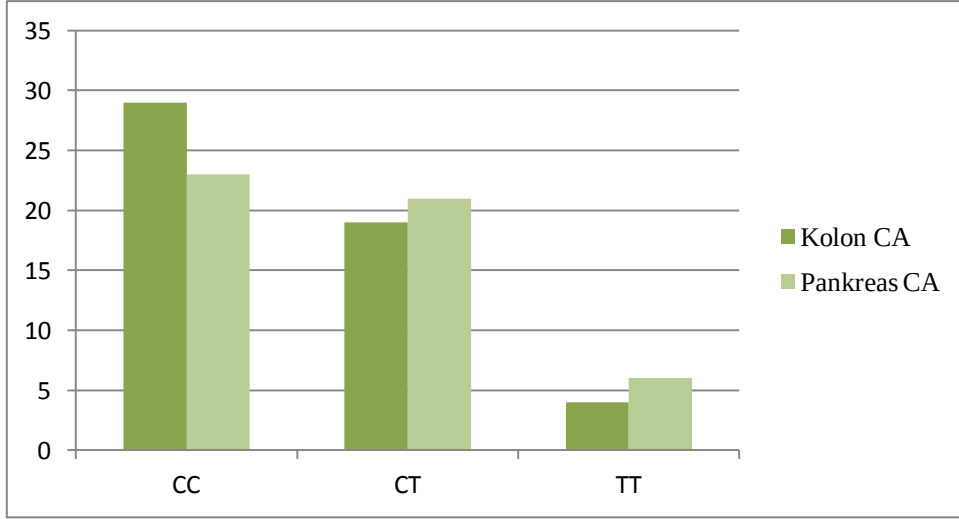


Şekil-30 Kolon kanseri ve pankreas kanseri serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini laboratuvar bulguları.

VDR FOK I geni, CC alleli, kolon kanserinde % 55.8, pankreas kanserinde % 46.0 oranda çıkmıştır (Şekil 31).

VDR FOK I geni, CT alleli, kolon kanserinde % 36.5, pankreas kanserinde % 42.0 oranda çıkmıştır (Şekil 31).

VDR FOK I geni, TT alleli, kolon kanserinde % 7.7, pankreas kanserinde % 12.0 oranda çıkmıştır (Şekil 31).

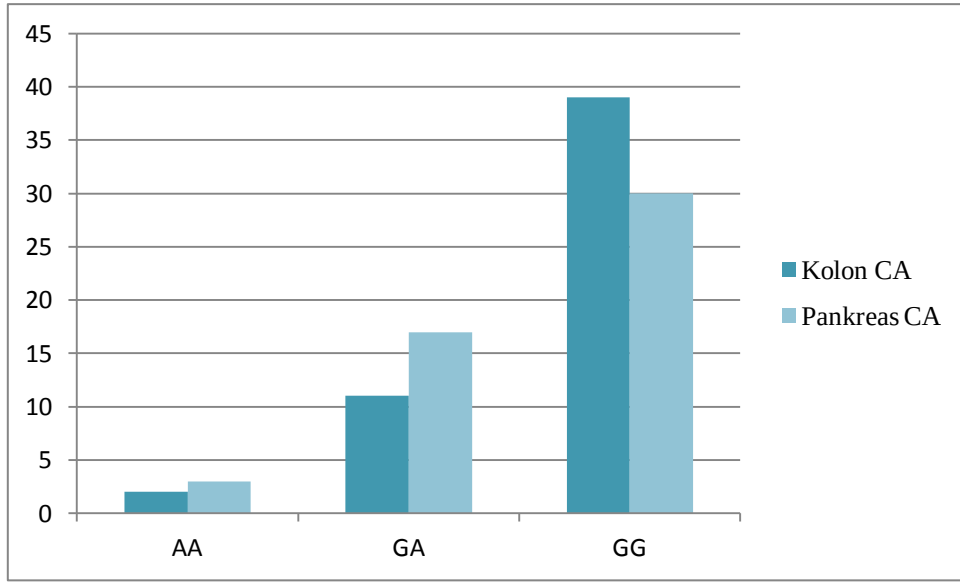


Şekil-31 Kolon kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR FOK I geni CC-CT-TT allelleri dağılımı.

VDR BSM geni, AA alleli, kolon kanserinde % 3.8, pankreas kanserinde % 6.0 oranda çıkmıştır (Şekil 32).

VDR BSM geni, GA alleli, kolon kanserinde % 21.2, pankreas kanserinde % 34.0 oranda çıkmıştır (Şekil 32).

VDR BSM geni, GG alleli, kolon kanserinde % 75.0, pankreas kanserinde % 60.0 oranda çıkmıştır (Şekil 32).



Şekil-32 Kolon kanseri ve pankreas kanseri hasta sayıları ile VDR BSM geni AA-GA-GG allelleri dağılımı

5. TARTIŞMA

Günümüzde hastalıklar içerisinde büyük problem oluşturan kanserin, kaynağının ne olduğu, oluşumu ve tetiklendiği etkenler, teşhis konmuş hastaların tedavi şekli, süresi, genetik faktörler gibi birçok soru hala cevap beklemektedir. Bu nedenle kanser, birçok bilim adamı ve araştırmacının odak noktası olmuştur.

Bu gün, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, romatoid artrit, multiple skleroz, diyabet, kalp ve beyin hastalıkları, obezite, respiratuvar hastalıklar ve birçok kanser çeşidi üzerinde D vitamini eksikliğinin büyük etkisinin olduğu anlaşılmıştır. Aynı zamanda VDR'nin over, deri, mide, akciğer, pankreas, hipofiz, meme, böbrek, timüs, lökositler, paratiroid bezlerde bulunması, D vitamininin etki mekanizmasının ne kadar geniş bir yelpaze aralığında olduğunun bir göstergesidir (8).

Kanser sıklığı, herhangi bir toplumda, bir yılda ortaya çıkan yeni kanser vaka sayısının yüz bin nüfusa oranı olarak ifade edilir. Yapılan araştırmalara göre, erkeklerde en sık görülen akciğer kanseri (% 22), kolorektal kanser (% 12), prostat kanseri (% 11) oranındadır. Kadınlarda ise meme kanseri (% 26), kolorektal kanser (% 14), mide kanseri (% 7) olarak belirtilmiştir. Ölüm nedenleri ile kanser ve cinsiyet açısından, erkeklerde akciğer kanseri % 29, kadınlara meme kanseri % 17 olarak belirtilmiştir (65).

D vitamininin, antiproliferatif etkisinin akciğer kanserinde görüldüğünü belirtilmiştir. Hayvan deneyleri üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, 1,25(OH)D₃ ün akciğer kanseri metastazını önlediği gösterilmiştir (66).

Düşük güneş ışığına maruz kalınan bölgelerde, artan kanser riskinin ilerlemesi ile kalsidiolün ters orantılı olduğu belirtilmiştir. Helsinki Kalp Hastalıkları serum bankasından alınan 19.000 serum örneği içerisinde 149 prostat kanserli vaka, kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve prostat kanserli hastaların kalsidiol seviyeleri ortalamalarının 40 nmol/L altında olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışma içerisinde, yaş ilerledikçe prostat kanseri riskinin de artacağı belirtilmiştir (25).

Yapılan bir çalışmaya göre, VDR FOK I geni T alleli FOK I > T polimorfizmi ve FOK I ve BSM I G-T-C allelleri'nin akciğer kanseri ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VDR, FOK I geni TT allel frekansları CC allel frekanslarına oranla 31.19 kat daha fazla çıkmış olup anlamlı bir sonuca ulaşılmıştır ($p = 0.003$). Aynı çalışma grubu içerisinde VDR, BSM geni GG/AA allel oranları içerisinde de anlamlı sonuca ulaşılmıştır ($p = 0.004$).

Japonların kolorektal kanserli hastalar üzerinde yaptığı bir araştırma sırasında 25(OH)D seviyelerinin beklenenden daha düşük olduğu %87 'sinin ortalama 30 ng/mL'den düşük seviyede çıktığı belirtilmiştir.

D vitamini ve kalsiyum takviyesi yapılan 393 kolorektal kanserli ve 406 kolonoskopisi negatif çıkmış kişiler arasındaki bir çalışmada, demografik özellikleri, yaşam tarzları, fiziksel aktivite göz önünde bulundurulmuş, kan örneklerinden DNA izole edilmiş ve VDR BSM I gen polimorfizmi incelenmiştir. Hastaların, BB, Bb ve bb genotipleri ve kolorektal adenom arasında güçlü bir ilişkinin olduğu tespit edilmiştir. Takviye D vitamini alanlarda, BB genotipi ve kolorektal adenom arasında düşük, bb genotipi arasında yüksek frekansta ilişki olduğu tespit edilmiş, aynı şekilde kalsiyum alımının kolorektal adenom riskini azalttığı belirtilmiştir (84).

25(OH)D düzeyleri için birçok çalışma yapılmış ve tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Bischoff-Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre normal D vitamini düzeyini dış sağlığı, kolorektal kanser oluşumu, kırık oluşumu, kemik mineral yoğunluğu, alt ekstremitte fonksiyonu sonuçlarını baz alarak, D vitamini düzeyini belirlemiş ve sonuç olarak 75nmol/L'den daha yüksek düzeye çıktığı durumda olumlu sonuçlar almışlardır. Holick MF ve arkadaşlarına göre ise PTH ile karşılaştırılmış ve PTH'ın plato çizdiği düzeydeki D vitamini düzeyi 32 ng/mL, 20 ng/mL ve altındaki değerler eksik, 21-29 ng/mL arasındaki değerler ise yetersiz olarak değerlendirilmiştir (8).

Mezawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre 25(OH)D'nin kolorektal kanserli hastalarda, tanıdan sonra sağ kalım ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (45).

Yapılan başka bir çalışmada, kolorektal kanserli hastalar üzerinde 25(OH)D düzeyleri incelenmiş ve her 25 nmol/L artışı sırasında kolorektal kanserine yakalanma oranının % 37 azaldığını belirtmişlerdir (1).

1.248 kolorektal kanserli vaka ve 1.248 kontrol grubunun kıyaslanması sonucunda BSM I (rs1544410) ve FOK I (rs2228570) genlerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise BSM I BB ve bb genotipleri kıyaslanmış ve serum D vitamini seviyeleri ölçülmüş BB genotipi ile kolorektal kanserine yakalanma riskinin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada D vitamini seviyeleri incelenirken 3 ayrı kategoriye ayrılmış olup 1. Kategoride D vitamini seviyeleri < 50 nmol/L, 2. Kategoride D vitamini seviyeleri >50 - ≤ 75 nmol/L 3. Kategori seviyeleri ise ≥ 75 nmol/L olarak belirlenmiştir (25).

Yapılan bir çalışmaya göre, VDR FOK I geni T alleli FOK I > T polimorfizmi ve FOK I ve BSM I G-T-C allelleri'nin akciğer kanserinde sağ kalım oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (19). Başka bir araştırma sırasında erken evredeki küçük hücreli akciğer karsinomlu hastalarda VDR, FOK I, BSM gen polimorfizmleri incelenmiş olup, 71 ay takip edilmiş, 186 ölüm ve 127 nüks görülmüş. Sonuç olarak VDR FOK I ve BSM gen polimorfizmi ile adenokarsinomlu hastalar ile sağ kalım arasında bir ilişki bulunamamıştır (69).

Freedman ve arkadaşlarının kolorektal kanser ve mortalite oranını incelediği bir çalışmada 146.578 kolorektal kanserli örnek içerisinde 536 ölüm vakasına rastlamışlar, sonuçta kolorektal kanserli hastalar ve 25OHD seviyesi arasında ters bir orantı olduğu ve bu hastalarda 25OHD seviyesi arttıkça hayatta kalım oranının artabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kolorektal kanserli hastaların serum 1,25(OH)D ve hayatta kalımı arasında doğrusal ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Kolorektal kanserli hastaların cerrahi sonrası, daha yüksek bir hayatta kalma oranı ile serum 1,25(OH)D seviyesi arasında doğrusal bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (45).

Bizim çalışmamızda, akciğer kanseri ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, VDR FOK I gen polimorfizminde anlamlı bir farklılık tespit ettik ($p=0.042$). Aynı çalışma içerisinde, akciğer kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, VDR FOK I geni TT/CC allell frekansları arasında anlamlı bir farklılık ($p=0.030$), VDR BSM geni, GG/AA allell frekansları ($p=0.04$) ve VDR FOK I gen polimorfizminde anlamlı bir farklılık tespit ettik ($p=0.042$).

Farklı epidemiyolojik çalışmalarda, akciğer kanserinde D vitaminin olumlu etki gösterdiği görülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir deneyde, $\alpha 1,25(OH)D$ 'nin akciğer kanserinde kritik bir önemi olduğu, metastazı önlediği veya metastaz oluşumuna engel olduğu belirtilmektedir (67).

α 1,25(OH)D akciğer kanserinde immunsupressor olarak görev yaptığı gibi patolojik olgularda da önem arz etmektedir. Monosit ve makrofajların D vitamini bulunan ortamda antimikrobiyal aktivitelerinin arttığı, fagositoz ve kemotaksi özelliklerinin güçlendiği belirtilmiştir. Mikroorganizmalardaki TLR (Toll Like Reseptör) VDR uyarır, uyarılan VDR aracılığı ile 1,25(OH)D ve 1α hidroksilaz enzimi etkinlik kazanır (8,68). Bizim çalışmamızda akciğer kanserli hastaların serum vitamin D düzeyleri incelenmiş ve anlamlı bir sonuç bulunamamıştır ($p>0.005$). Ancak bu çalışmada akciğer kanseri ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, akciğer kanserli grubun, fosfor düzeyinin anlamlı bir şekilde düşük çıktığını tespit ettik. ($p=0.02$).

Pankreas kanserli hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, erkeklerde düşük fiziksel aktivite, serum kalsiyum seviyesi, retinol alımı ve düşük D vitamini arasında bağlantı olduğu belirtilmektedir. Ancak bu görüş henüz kanıtlanmamış olup kadınlarda böyle bir ilişkiden bahsedilmemektedir (79).

α 1,25(OH)D₃'ün pankreas tümörünün büyümesi üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (57). Yapılan başka bir çalışmada, D vitamini < 30 ng/mL ve > 30 ng/mL olan düşük enlemlerde yaşayan örnekler karşılaştırıldığında, bazı istisnalar dışında güneş ışığının pankreas kanseri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir. Pankreas kanserli hastalar üzerinde yapılan bir çalışma sırasında, düşük enlemlerde (güneş ışığını az alan bölgeler) yaşayan ve D vitamini seviyesi 30 ng/mL'den düşük ve 30 ng/mL'd yüksek olan örnekler karşılaştırıldığında bazı istisnalar dışında güneş ışığının pankreas kanseri üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir(62). Başka bir çalışma sırasında, düşük D vitamini oranının pankreas kanseri riskini 3 kat arttırdığı belirtilmektedir. Özellikle pankreas kanseri ön tanısında D vitamini oranının ölçülmesi gerektiği ve ölümcül kanser olguları ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (59).

Ayrıca VDR'nin pankreas kanseri ile ilişkili olduğuna dair birçok çalışma yapılmıştır. 6.5 yıllık takipli çalışmalar sırasında 952 pankreas kanseri vakasında rastlanmış ve bu hastaların serum D vitamini miktarları ölçülmüştür. Sonuç olarak pankreas kanseri ve D vitamini arasında ters orantılı bağlantı olduğu belirtilmiştir (63). Bizim çalışmamızda pankreas kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum D vitamini düzeylerinin, pankreas kanserli hastalarda anlamlı bir şekilde düştüğü tespit ettik ($p=0.046$). Aynı çalışma içerisinde akciğer kanserli ve pankreas kanserli hastalar serum

D vitamini yönünden karşılaştırıldığında pankreas kanserli hastalarda serum D vitamini düzeyinin anlamlı bir şekilde düştüğünü tespit ettik ($p= 0.038$).

Pankreas kanseri, gastrointestinal kanser çeşitleri arasında mortalite oranı çok yüksek olan kanser çeşididir. Pankreas kanserinin yaş ile doğru orantılı olduğu belirtilmektedir. Özellikle 40 yaşın üzerinde daha çok vaka olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, pankreas kanserinin ortalama % 50'sinin 70 - 75 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır (56).

Bizim çalışmamızda yaş oranları açısından kolon kanseri ve pankreas kanseri karşılaştırılmış olup, pankreas kanserli hastaların yaş oranlarının kolon kanserli hastalara oranla daha ileri yaşlar olduğunu tespit ettik ($p=0.013$).

Bizim çalışmamızda, pankreas kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum kalsiyum düzeylerinin pankreas kanserli hastalarda anlamlı bir şekilde düştüğünü ($p=0.001$), kolon kanserli ve pankreas kanserli hastalar karşılaştırıldığında pankreas kanserli hastalarda serum kalsiyum düzeyinin anlamlı bir şekilde düştüğünü ($p=0.001$), meme kanserli ve pankreas kanserli hastalar karşılaştırıldığında, pankreas kanserli hastaların, serum kalsiyum düzeylerinin anlamlı bir şekilde düştüğü ($p=0.001$), akciğer kanserli ve pankreas kanserli hastalar karşılaştırıldığında, pankreas kanserli hastalarda serum kalsiyum düzeyinin anlamlı bir şekilde düştüğünü tespit ettik ($p=0.044$).

Ontorino Kanser Kayıt Merkezinde, kayıt altındaki hastalardan 1.777 meme kanseri vakası ve 1.839 kontrol grubu arasında yapılan araştırmaya göre, VDR, DBP ve D vitamini genlerinde polimorfizm olduğu tespit edilmiştir. Meme kanserinde VDR FOK 1 (rs2228570) ff gen polimorfizmine dikkat çekilmiştir (37).

Yapılan çalışmalara göre FOK I gen polimorfizmi ile meme kanseri arasında pozitif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Avrupa'da, 5.284 vaka ve 7.500 kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, meme kanseri riski için FOK I gen polimorfizminde anlamlı bir artış gözlemlendiği belirtilmiştir (17). Bizim çalışmamızda, meme kanserli hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında herhangi bir sonuca ulaşılamazken, meme kanserli ve pankreas kanserli hastalar karşılaştırıldığında, meme kanserli hastalarda VDR FOK I gen polimorfizminde anlamlı bir ilişki ($p=0.025$) bulunmuşken yine aynı grup içerisinde, VDR FOK I geni CT/CC allell frekansları karşılaştırılmış olup, meme kanserli hastalarda bu oran 3.4 kat daha fazla bulunmuştur

($p=0.045$). Yine aynı grup arasında VDR FOK I geni TT/CC allell frekansları karşılaştırılmış olup, meme kanserli hastalarda bu oran 10.6 kat daha fazla bulunmuştur ($p=0.021$).

Roswell Park Kanser Enstitüsü'nün 2003 ve 2008 yılları arasında menapoz öncesi kadınlar arasında yaptığı araştırmaya göre, 579 meme kanserli vaka ve 574 kontrol grubu arasında serum 1,25(OH)D konsantrasyonları karşılaştırılmış ve meme kanseri vakalarında belirgin düşüklük olduğu saptanmıştır (39).

Meme kanseri vakaları, genellikle 50 yaş ve üzeri kadınlarda sık görülmek ile birlikte daha küçük yaş gruplarında görülebilir. Nadir durumlarda erkeklerde de meme kanseri vakalarına rastlanmaktadır. Etiyolojik etkenler genetik faktörleri de içeren multifaktöriyel bir spektrum göstermektedir.

Kafkas kadınları üzerinde yapılan bir çalışma sonucunda, meme kanserli hastalar ve memeden kemiğe metastaz yapmış kanser hastaları ile kontrol grubunun karşılaştırılması sonucunda kandaki 1,25(OH)D seviyesi anlamlı bir şekilde düşük çıkmıştır (23).

VDR'nin gen polimorfizmi, meme kanseri üzerinde protein fonksiyonu ve VDR gen ekspresyonu ile etkisini göstermektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda VDR FOK I gen polimorfizmi ile ilgili fonksiyonel sonuçlara ulaşılmışken BSM 1, Taq 1, Apa 1 üzerinde poli (A) polimorfizmleri 3' bölgesinde VDR üzerinde lokalize olmuş bağlantı henüz açıklanmamıştır (34). Bizim çalışmamızda meme kanseri ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, VDR BSM gen oranları ($p=0.038$) ve yine aynı grup içerisinde VDR BSM geni GA/GG allell frekansları arasında anlamlı farklılık tespit ettik ($p=0.012$).

D vitamininin kanserde apoptozis, anjiyogenez, metastaz ve proliferasyon gibi birçok hücresel düzeyde etken olduğu gibi kalsiyum ve kemik metabolizması ve aynı zamanda genomik düzeyde de etkisi kanıtlanmıştır. D vitamini, etkisini sitoplazmik reseptör olan VDR ile göstermektedir. Biz bu tez kapsamında akciğer, kolon, meme, pankreas kanserlerinde ve sağlıklı kontrol grubu arasında, serum D vitamini, kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile birlikte VDR FOK I ve BSM gen polimorfizmini inceledik. Çalışmamızın sonucunda, literatüre katkısı olabilecek ve geliştirilmesinin faydalı olacağını düşündüğümüz sonuçlara ulaşılmıştır.

Bu alışma sonucunda D vitamini, kalsiyum ve fosforun insan vücutu için önemi, VDR FOK I ve BSM gen polimorfizmi olması durumunda oluşabilecek durumlar açıklanmış olup bu ve benzeri çalışmaların daha kapsamlı bir şekilde devam etmesi kanaatindeyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Zhou G, Stoitzfus J. Optimizing vitamin D status to reduce colorectal cancer risk: An evidentiary review. Clinical Journal of Oncology Nursing 2009;13(4);E3-E17.
2. Ak G. Akciğer kanserinde epidemiyolojik, klinik ve radyolojik eğilimler. 2005, Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 88 sayfa, Eskişehir.
3. Özbilgin M. Kolon kanserinde radyal sınırın prognostik önemi. 2008, T.C. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 66 sayfa, İzmir, (Prof. Dr. Selman Sökmen).
4. Şekerci B. Pankreas adeno kanseri, nöroendokrin tümörü ve kronik pankreatitli hastalarda prognostik önemi olan patolojik ve histokimyasal parametreleri ilişkisi ve diyabetin rolü. T.C. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık tezi, 24 sayfa, İzmir, (Prof. Dr. Ahmet Çoker).
5. Gülcü D. Tip 1 diabetes mellitus hastalarında D vitamini düzeyleri. 2011, T.C. sağlık bakanlığı Bakırkoy kadın doğum ve çocuk hastalıkları eğitim ve araştırma hastanesi çocuk kliniği, Uzmanlık tezi, 63 sayfa, İstanbul, (Doç. Dr. S. Erdal Adal).
6. Değişli CM. Kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda verilen D vitamini tedavisinin dolaşımdaki hsp-90 ve ck-18 düzeyleri üzerine etkisi. 2010, Selçuk Üniversitesi, Sağlık bilimleri enstitüsü, doktora tezi, 94 sayfa, Konya, (Yrd. Doç. Dr. Aysel Kıyıcı)
7. Türken M. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus hastalıklarının patogenezinde D vitamini eksikliğinin rolünün araştırılması. 2011, T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, 82 sayfa, Diyarbakır, (Prof. Dr. Leyla Çolpan).
8. Buğrul F. Süt çocukluğu dönemindeki bebeklerin annelerine verilen D vitamininin çocuklardaki D vitamini düzeyine etkisi. 2011, İstanbul Üniversitesi Çocuk sağlığı Enstitüsü, Uzmanlık tezi, 86 sayfa, İstanbul, (Prof. Dr. E. Gülbin Gökçay)

9. Yumrutepe T. Evre 1-3 koah hastalarında D vitamini düzeyi ile solunum fonksiyonları, fiziksel performans ve denge arasındaki ilişki. 2011, İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi, Uzmanlık tezi, 125 sayfa, Malatya, (Doç. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur)
10. Kurt A. Üreme çağındaki obez kadınlarda vitamin D düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisi. 2011, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 66 sayfa, Mersin, (Prof. Dr. Esen Akbay)
11. Vieth R. Vitamin D and cancer mini-symposium: the risk of additional vitamin D. Ann Epidemiol. 2009;19(7): 441-5.
12. Demir S. Türk populasyonunda vitamin D reseptör gen polimorfizmleri ile prostat kanseri arasındaki ilişki. 2005, Eskişehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 105 sayfa, Eskişehir (Yrd. Doç. Dr. M. Hamza Müslümanoğlu)
13. Akpınar G. Kolon kanserinde apolipoprotein E (apo E) gen polimorfizminin araştırılması. 2006, Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 99 Sayfa, Kocaeli, (Prof.Dr. Ali Sazcı).
14. Doğan İ. Türk toplumunda aurora-A gen polimorfizmleri ve akciğer kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. 2007, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 74 sayfa, Ankara, (Prof. Dr. Abdullah Ekmekçi).
15. Akıl M. Miyokardiyal infarktüs ile *Rock2* gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırılması. 2011, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 83 sayfa, Gaziantep, (Yrd. Doç. Dr. Şeniz Demiryürek).
16. Ergül E. Meme kanserinde mangan-superoksit dismutaz (mn-sod) gen polimorfizminin araştırılması. 2006, Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi 83 sayfa, Kocaeli (Prof. Dr. Ali Sazcı)
17. Tang C, Chen N, Wu M, Yuan H, Du Y. FOK1 polymorphism of vitamin D receptorgene contributes to breast cancer susceptibility: a meta-analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2009, 117(2):391-399.

18. Sweeney C, Curtin K, Murtaugh MA, Caan BJ, Potter JD, Slattery ML. Haplotype analysis of common vitamin D receptor variants and colon and rectal cancers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006, 15(4):744-749.
19. Heist RS. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin. Oncol*. 2008; 26(34): 5596-5602
20. Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS, Caan BJ, Samowitz W. Calcium, vitamin D, VDR genotypes, and epigenetic and genetic changes in rectal tumors. *Nutr. Cancer*. 2010;62(4):436-442.
21. Fleet JC, Desmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J*. 2012;441(1):61-76.
22. Mocellin S. Vitamin D and cancer: Deciphering the truth. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1816(2):172-178.
23. Gert-Jan C.M. van den Bemd, Huibert A.P. Pols and Johannes P.T.M. van Leeuwen. Anti-Tumor Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Vitamin D Analogs. *Current Pharmaceutical Design*. 2000; 6; 717-732.
24. Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH. Cancer chemoprevention using natural vitamin d and synthetic analogs. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2001;41;421-442.
25. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutrition Reviews*. 2008;66(2):147-152
26. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:311-336.
27. Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2);401-418.
28. Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, Eschmann R, Bals R. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer. *Respir Res*. 2011;12;31.
29. Grant WB. A critical review of Vitamin D and Cancer: A report of the IARC Working Group. *Dermatoendocrinol*. 2009;(1):25-33.

30. Mamede AC, Tavares SD, Abrantes AM, Trindade J, Maia JM, Botekho MF. The role of vitamins in cancer: A Review. *Nutrition and Cancer*. 2011; 63(4); 479-494.
31. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, Newmark H, Holick MF, Garland FC. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):708-711.
32. Kaya MO. Meme kanserli olgularda paraoksonaz (pon1) polimorfizminin belirlenmesi. 2009, T.C. Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans tezi, 85 sayfa, Balıkesir, (Prof. Dr. Oktay Arslan).
33. Kim, HJ Lee, YM Ko, BS Lee, JW Yu, JH Son, BH Gong, GY Kim, SB Ahn, SH Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;18(7);1830-1836,
34. Rohan T. Epidemiological studies of vitamin D and breast cancer. *Nutrition Reviews*. 2007;65(8);80-83
35. Stephanie LH, Keels SJ, Kristine MT, Jan ML. Breast cancer survivors and vitamin D: A review. *Nutrition*. 2010;26(3);255-262.
36. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: Inhibition of estrogen synthesis and signaling. [J Steroid Biochem Mol Biol](#). 2010;121(1-2);343-348.
37. Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Anderson LN, Cotterchio M, Cole DE, Knight JA. Vitamin D-related genetic variants, interactions with vitamin D exposure, and breast cancer risk among Caucasian women in Ontario. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2011;20(8);1708-1717.
38. Welsh J. Vitamin D metabolism in mammary gland and breast cancer. [Mol Cell Endocrinol](#). 2011;347(1-2);55-60
39. Yao S, Sucheston LE, Millen AE, Johnson CS, Trump DL, Nesline MK, Davis W, Hong CC, McCann SE, Hwang H, Kulkarni S, Edge SB, O'Connor TL, Ambrosone CB. Pretreatment serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and breast cancer prognostic characteristics: a case-control and a case-series study. *PLoS One*. 2011;6(2):e17251.

40. Peppone LJ, Huston AJ, Reid ME, Rosier RN, Zakharia Y, Trump DL, Mustian KM, Janelins MC, Purnell JQ, Morrow GR. The effect of various vitamin D supplementation regimens in breast cancer patients. [Breast Cancer Res Treat.](#) 2011;127(1);171-177
41. Alimirah F, Peng X, Murillo G, Mehta RG. Functional significance of vitamin D receptor FokI polymorphism in human breast cancer cells. [PLoS One.](#) 2011;6(1);e16024.
42. Engel P, Fagherazzi G, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Joint effects of dietary vitamin D and sun exposure on breast cancer risk: results from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011;20;1358-1367.
43. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. [Annu Rev Pharmacol Toxicol.](#) 2011;51:311-336.
44. Lopes N, Sousa B, Martins D, Gomes M, Vieira D, Veronese LA, Milanezi F, Paredes J, Costa JL, Schmitt F. Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions. *BMC Cancer* 2010;**10**;483.
45. Mezawa H, Sugiura T, Watanabe M, Chihiro N, Takahashi D, Shimojima A, Tamez S, Tsutsumi Y, Yanaga K, Urashima M. Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: Post-hoc analysis of a prospective cohort study. *BMC Cancer.* 2010;10;347.
46. Lipworth L, Bender TJ, Rossi M, Bosetti C, Negri E, Talamini R, Giacosa A, Franceschi S, McLaughlin JK, Vecchia CL. Dietary Vitamin D Intake and Cancers of the Colon and Rectum: A Case-Control Study in Italy. *Nutrition and Cancer.* 2008;61(1);70-75.
47. Heide S. Cross. The Vitamin D System and Colorectal Cancer Prevention. Vitamin D. Third Edition. DOI: 10.1016/B978-0-12-361978-9,10087-3. Chapter 87. Vienna medical University, Vienna, Austria.

48. Larriba MJ. The inhibition of Wnt/beta-catenin signalling by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 is abrogated by Snail1 in human colon cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(1);141-151
49. Burton A. Vitamin D derivatives convert colon cancer cells. *The Lancet Oncology*. 2001;2;593.
50. Grant WB, Garland CF. A critical review of studies on vitamin D in relation to colorectal cancer. *Nutrition and Cancer*. 2004;48(2);115-123.
51. Poynter JN. Genetic variation in the vitamin D receptor (VDR) and the vitamin D-binding protein (GC) and risk for colorectal cancer: Results from the colon cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(2);525-536.
52. Wada K. Vitamin D receptor expression is associated with colon cancer in ulcerative colitis. *Oncol Rep*. 2009;22(5);1021-1025.
53. Moan J. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B*. 2005;78(3);189-193.
54. Jenab M. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(9);2485-2491.
55. Spina C. Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2);111-120.
56. Mahmut Aslan. Pankreas Kanserinde D vitamini Reseptör Polimorfizmi ve Ekspresyonu. Uzmanlık tezi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı. YÖK Tez No: 266834-Ekim 2010.
57. Chiang KC. Vitamin D for the prevention and treatment of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(27):3349-3354.
58. Skinner HG. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(9):1688-1695.

59. Stolzenberg-Solomon RZ. Vitamin D and pancreatic cancer. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2);89-95.
60. Zablotska LB. Vitamin D, calcium, and retinol intake, and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. *Cancer Causes Control*. 2011; 22(1);91-100.
61. Bao Y. Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies. *Br J Cancer*. 2010;102(9);1422-1427.
62. Mohr SB. Ultraviolet B irradiance and vitamin D status are inversely associated with incidence rates of pancreatic cancer worldwide. *Pancreas*. 2010;39(5);669-674.
63. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, Weinstein SJ, McCullough ML, Purdue MP, Shu XO, Snyder K, Virtamo J, Wilkins LR, Yu K, Zeleniuch-Jacquotte A, Zheng W, Albanes D, Cai Q, Harvey C, Hayes R, Clipp S, Horst RL, Irish L, Koenig K, Marchand LL, Kolonel LN. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer cohort consortium vitamin D pooling project of rarer cancers. *American Journal of Epidemiology*. 2010;172 (1);81-93.
64. Srinivasan M. Nuclear vitamin D receptor expression is associated with improved survival in non-small cell lung cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011;123(1-2);30-36.
65. Hançer F. Akciğer kanserinde metabolik polimorfizmin (GSTP1 ALA114VAL) ilaç rezistansındaki rolü. 2006, T.C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 100 sayfa, Ankara (Prof. Dr. Mümtaz İşcan).
66. Nakagawa K 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a preventive factor in the metastasis of lung cancer. *Carcinogenesis*. 2005; 26(2): 429-440.
67. Nakagawa K, Kawaura A, Kato S, Takeda E, Okano T. Metastatic growth of lung cancer cells is extremely reduced in Vitamin D receptor knockout mice. [J Steroid Biochem Mol Biol](#). 2004;89-90(1-5);545-547.
68. Yokomura K, Suda T, Sasaki S, Inui N, Chida K, Nakamura H. Increased expression of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase gene in alveolar

macrophages of patients with lung cancer. [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2003;88(12);5704-5709.

69. Zhou W Polymorphisms of vitamin D receptor and survival in early-stage non-small cell lung cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(11): 2239-2245

70. Simmons C, Amir E, Dranitsaris G, Clemons M, Wong B, Veith R, Cole DE. Altered calcium metabolism in patients on long-term bisphosphonate therapy for metastatic breast cancer. [Anticancer Res.](#) 2009;29(7);2707-2711.

71. Rinella E, Bankaitis E, Threadgill D. Dietary calcium supplementation enhances efficacy but also toxicity of EGFR inhibitor therapy for colon cancer. [Cancer Biol Ther.](#) 2012;13(3);130-137.

72. Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. [Best Pract Res Clin Gastroenterol.](#) 2011;25(4-5);485-494

73. Hopkins MH, Owen J, Ahearn T, Fedirko V, Flanders WD, Jones DP, Bostick RM. Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(10):1645-1654.

74. Shao T, Klein P, Grossbard ML. Vitamin D and breast cancer. [Oncologist.](#) 2012;17(1);36-45.

75. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, Grant AM, Campbell MK, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA. Long-Term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). [J Clin Endocrinol Metab.](#) 2012;97(2);614-622.

76. Sun Z, Wang PP, Roebathan B, Cotterchio M, Green R, Buehler S, Zhao J, Squires J, Zhao J, Zhu Y, Dicks E, Campbell PT, McLaughlin JR, Parfrey PS. Calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer: results from a large population-based case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario. [Can J Public Health.](#) 2011;102(5);382-389.

77. Szendroi A, Speer G, Tabak A, Kosa JP, Nyirady P, Majoros A, Romics I, Lakatos P. The role of vitamin D, estrogen, calcium sensing receptor genotypes and serum calcium in the pathogenesis of prostate cancer. [Can J Urol](#). 2011;18(3):5710-5716.
78. Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Ferrari P, Slimani N, Jansen EH, Pischon T, Rinaldi S, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Engel P, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Fisher E, Trichopoulou A, Dilis V, Oustoglou E, Berrino F, Vineis P, Mattiello A, Masala G, Tumino R, Vrieling A, van Gils CH, Peeters PH, Brustad M, Lund E, Chirlaque MD, Barricarte A, Suárez LR, Molina E, Dorronsoro M, Sala N, Hallmans G, Palmqvist R, Roddam A, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Boffetta P, Autier P, Byrnes G, Norat T, Riboli E. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. [Cancer Epidemiol Biomarkers Prev](#). 2009;18(9):2485-2491.
79. Zablotska LB, Gong Z, Wang F, Holly EA, Bracci PM. Vitamin D, calcium, and retinol intake, and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area. [Cancer Causes Control](#). 2011;22(1):91-100.
80. Kawase T, Matsuo K, Suzuki T, Hirose K, Hosono S, Watanabe M, Inagaki M, Iwata H, Tanaka H, Tajima K. Association between vitamin D and calcium intake and breast cancer risk according to menopausal status and receptor status in Japan. *Cancer Science*. 2010;101(5):1234–1240.
81. Almquist M, Bondeson AG, Bondeson L, Malm J, Manjer J. Serum levels of vitamin D, PTH and calcium and breast cancer risk-a prospective nested case-control study. [Int J Cancer](#). 2010;127(9):2159-2168.
82. Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 1984; 72(6):1323-1325.
83. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM, Bostick RM, Potter JD. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. 2001; 10:869.

84. Kurt C. Sağlıklı gönüllülerde dipiridamolün serum ve idrar kalsiyum - fosfor düzeylerine etkileri. 2007 T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 41 sayfa, Adana (Prof. Dr. Saime Paydaş).
85. Onat T, Emerk K, Sözman E Y. İnsan Biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sözman E Y (Editörler). 2. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: s 595-596.

7. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Adıyaman'ın Besni ilçesinde doğdu. 1998'de Gölbaşı Lisesinden mezun oldu. 2002 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji bölümünden mezun oldu. 2009 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim dalında yüksek lisans eğitimine başladı ve halen aynı bölümde devam etmektedir. Yabancı dili İngilizcedir.

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Kanser hastalarında D vitamini, fosfor, kalsiyum düzeyleri ve D vitamini polimorfizminin araştırılması				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Y.Doç.Dr.Hülya ÇİÇEK G.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya A.D. öğretim üyesi				
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Arş.Gör.Dr.Serdar ÖZTUZCU G.Ü.Tıp Fak. Moleküler Biyoloji ve Genetik A.D Doç.Dr.Alper SEVİNÇ G.Ü.Tıp Fak. İç Hastalıkları A.D öğretim üyesi Arş.Gör.Dr.Nesli GÜLEKEN G.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyokimya A.D				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
	DESTEKLEYİCİ					
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi	Dili			
	PROTOKOL	-	-			
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-	-			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-	-			
	OLGU RAPOR FORMU	-	-			
ÇALIŞMA ESASI		İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KILAVUZU				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 7/2010-52 Tarih: 07.07.2010					
	Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 07.07.2010 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvan/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ATASEHIRLI Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Cemil SAVAS Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	G.Ü.Tıp Fak. İç Hast.A.D. Gastr. B.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI Üye	Pedatri	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Fez.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki
** Toplantıda Bulunma